TEHNICA

FARMACEUTICĂ

PENTRU CADRE MEDII

CORNELIA FICA

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

GENERALITĂȚI 5

Literatura farmaceutică 6
Farmacopei 6
Farmacopeea Română ed. IX 9
Medicamente 14
Clasificarea medicamentelor 15
Calea de administrare a medicamentelor 19
Doze 20
Modul de prescriere și eliberarea medicamentelor 30
Efectele formulării preparatelor farmaceutice asupra acțiunii farmacodinamice 35

OPERAȚII GENERALE 41

Cîntărirea și măsurarea 41
Decantarea 49
Centrifugarea 50
Filtrarea 51
Evaporarea 59
Distilarea 60
Uscarea 63
Metode de uscare 67
Pulverizarea 70
Măcinarea 77
Cernerea 81
Amestecarea 84

FORME GALENICE 89

Pulberi 89
Capsule de hîrtie 117

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Capsule medicinale 119
Pilule 129
Granule 149
Boluri 150
Comprimate 151
Drajeuri 174
Forme farmaceutice cu acțiune prelungită 181
Soluții 186
Determinarea pH-ului soluției apoase 204
Siropuri 224
Corectarea gustului și aromatizarea medicamentelor 240
Limonade 244
Ape aromatice 248
Soluții alcoolice 251
Soluții uleioase 257
Soluții pentru uz extern 265
Medicamente injectabile 269
Sterilizarea 285
Soluții oftalmice 286
Soluții extractive 368
Soluții extractive apoase 371
Specii 382
Soluții extractive alcoolice 384
Dispersii coloidale 403
Mucilagii 407
Suspensii 414
Emulsii 433
Linimente 456
Aerosoli 460
Unguente 466
Supozitoare 497
Săpunuri medicamentoase 511
Emplastre 513
Preparate dermatocosmetice și de igienă 516
Creme și loțiuni cosmetice 518
Pudre pentru față 534
Săpunuri și șampoane 535
Preparate pentru igiena bucală 536
Preparate pentru igiena copiilor 537
Obiecte de pansament 539
Materiale de ambalaj 544

Scanned with OKEN Scanner

GENERALITĂŢI

Tehnica farmaceutică este ştiinţa care studiază noţiunile teoretice şi practice privitoare la *prepararea, controlul* şi *conservarea* medicamentelor.

Denumirea de „farmacie" provine de la grecescul *pharmacon*, care înseamnă remediu, leac. Această disciplină este denumită şi farmacie galenică, a doua parte a denumirii amintind de Claudius Galenus, medic şi farmacist care este considerat părintele farmaciei.

Scopul principal al tehnicii farmaceutice este studiul transformărilor substanţelor şi produselor naturale sau de sinteză în medicamente cînd rezultă preparate apte de a fi administrate bolnavului în scop terapeutic.

O latură importantă o constituie controlul calităţii materiilor prime (substanţe active şi adjuvante) şi a produselor finite. Controlul are în vedere asigurarea unor caracteristici fizico-chimice importante, cum este asigurarea omogenităţii preparatelor astfel încît să se poată asigura o dozare corectă. La fiecare grup de preparate farmaceutice se urmăresc probe de control galenic specifice. Conţinutul în substanţe active este urmărit prin determinări cantitative folosind metode chimice sau biologice. La unele preparate se urmăreşte şi lipsa agenţilor patogeni prevăzîndu-se metode de controlul sterilităţii.

În sfîrşit, un domeniu de mare însemnătate îl reprezintă asigurarea stabilităţii chimice, fizice şi microbiologice a preparatelor farmaceutice.

Scanned with OKEN Scanner

LITERATURA FARMACEUTICĂ

Literatura de specialitate cuprinde informaţii care sînt rezultatele cercetărilor în domeniul ştiinţelor farmaceutice. Aceste informaţii constituie un preţios tezaur de fapte care sînt consemnate în diferite publicaţii.

Pentru documentarea în domeniul ştiinţelor farmaceutice există o bibliografie destul de bogată constituită din lucrări şi manuale de specialitate, periodice, farmacopei etc.

În ţara noastră apar două periodice: revista *Farmacia*, un organ al Societăţii Ştiinţelor Medicale din R.P.R. secţia Farmacie cu apariţii lunare şi *Practica farmaceutică*, publicaţie periodică editată sub redacţia, Direcţiei farmaceutice şi a aparaturii medicale din Ministerul Sănătăţii.

În revistele de specialitate sînt publicate în primul rînd studiile şi cercetările privind obţinerea de noi medicamente, a unor noi procedee de preparare.

FARMACOPEI

Farmacopeele sînt lucrări care cuprind exigenţele de calitate ale medicamentelor, norme generale de preparare a formelor farmaceutice, precum şi metode generale de analiză şi control. Prevederile farmacopeelor au un caracter obligatoriu pentru toate unităţile care produc sau eliberează medicamente.

Aproape toate statele moderne au farmacopei proprii, care sînt reînnoite la anumite intervale. După un timp de la apariţia unei asemenea lucrări unele medicamente încep să fie scoase din uz, apar medicamente noi, mai eficace, iar metodele de analiză şi control se perfecţionează. De aceea conţinutul farmacopeelor este supus unei continue revizuiri, ţinîndu-se seamă de noile date ştiinţifice, şi apar ca urmare noi ediţii sau suplimente la ediţiile existente în vigoare.

Farmacopeele şi-au căpătat denumirea de la cuvintele greceşti *pharmacon* (remediu) şi *poise* (fac).

Denumite şi codexuri, deoarece sînt considerate ca legi pentru domeniul medicamentelor, au o valoare deosebită pentru activitatea farmaceutică.

În ţara noastră este în vigoare ediţia a IX-a a farmacopeei române.

Scanned with OKEN Scanner

Prima farmacopee română a apărut în anul 1862, sub domnia lui Alexandru Ioan Cuza. Redactarea lucrării a fost făcută de către farmacistul C.C. Hepites și a intrat în vigoare la 9 ianuarie 1863. Este una din primele lucrări de acest gen care au apărut în Estul Europei. Lucrarea, de înaltă ţinută pentru acea vreme, era împărţită în 3 părţi: materii farmaceutice, preparate farmaceutice, reactivi și tabele diverse. Semnificativ este faptul că lucrarea a fost redactată în două limbi: latină și română.

Prima parte *Materia Pharmaceutica* cuprinde 299 medicamente de origine minerală, vegetală și animală, partea a doua, *Praeparata pharmaceutica* conţine 547 de preparate farmaceutice, iar partea a treia *Reagentia et tabulae variae* conţine numeroase tabele și date referitoare la chimia analitică, fizică, sisteme de greutăţi etc.

Autorităţile sanitare au sprijinit aplicarea farmacopeei prin obligarea farmaciștilor de a ţine în farmacie toate medicamentele prevăzute în farmacopee în afară de cele care se preparau la nevoie.

Ediţia a II-a a farmacopeei apare în 1874 și este pusă în aplicare la 1874. Lucrarea oglindește tendinţa de a simplifica medicaţia și de a folosi droguri și preparate cu conţinut determinat în principii active cu acţiune mai precisă și mai sigură. Se remarcă de asemenea introducerea în terapeutică a unor medicamente noi. Modul de preparare a unor forme farmaceutice este mai bine precizat (prepararea apelor distilate, aromatice, concentraţia acizilor etc.). Cele mai multe din vechile extracte apoase sînt înlocuite cu extracte alcoolice mai stabile.

O dată cu această ediţie se adoptă folosirea în exclusivitate a sistemului zecimal pentru măsuri și greutăţi. De data aceasta lucrarea este redactată numai în limba română.

Toate medicamentele simple și compuse sînt descrise în ordinea alfabetică. La sfîrșit urmează un număr de 13 tabele.

Ediţia a III-a a farmacopeei române intră în vigoare în anul 1892. Lucrarea este împărţită în 3 părţi. Partea I cuprinde 2 secţiuni: în prima descriindu-se substanţele vegetale și animale, originea și caracterele lor, iar în cea de a doua descriindu-se substanţele chimice. Partea a II-a cuprinde preparatele farmaceutice sau galenice și modul lor de preparare. În sfîrșit, partea a III-a reprezintă farmacopeea veterinară.

Lucrarea caută să introducă o serie de medicamente noi și să lase la o parte o serie de preparate vechi. Pentru fiecare corp chimic se dă formula exactă și greutatea moleculară.

În 1915 apare așa-numita *ediţie a III-a specială*, elaborată sub îngrijirea comitetului farmaciștilor din România, deoarece trecuse un interval mare de timp de la apariţia ediţiei a III-a a farmacopeei.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrarea pune în aplicare ultimele cercetări de specialitate.

La descrierea substanţelor se menţionează caracterele fizice şi reacţiile de identificare şi de puritate iar la unele se specifică metode de determinare cantitativă. Se dă importanţa cuvenită extractelor fluide care au avantajul unui titru precis şi se conservă timp mai îndelungat. Se introduce pentru prima dată sterilizarea şi soluţiile injectabile.

Ediţia a IV-a a farmacopeei apare în 1926. Materialul este grupat în două părţi, prima tratînd descrierea medicamentelor iar a doua diverse documente fizico-chimice şi tabele.

Medicamentele sînt prezentate în ordine alfabetică, descrierea celor simple fiind precedată de o scurtă definiţie pentru a preciza originea lor. În capitolele speciale sînt descrise, din punct de vedere general, formele medicamentoase: decocţii, emplastre, extracte, infuzii, pilule, siropuri, tincturi, unguente.

Ediţia a V-a apare în anul 1942. Introduce o serie de medicamente noi şi metode moderne de preparare a formelor galenice, dîndu-se în acelaşi timp atenţia cuvenită metodelor de control.

Partea I cuprinde descrierea medicamentelor în ordine alfabetică.

Printre substanţele noi trecute în această ediţie se pot menţiona: luminal, atofan, vitaminele A, B_1, C şi D. Nu figurează hormonii care trebuiau să facă parte dintr-un supliment care nu a mai fost editat.

Ediţia a VI-a a farmacopeei a apărut în 1948. Are aceeaşi structură ca şi ediţia a V-a. Sînt introduse o serie de medicamente noi (sulfamide, penicilina, riboflavina etc.). Este introdus de asemenea uleiul de floarea-soarelui. Sînt îmbunătăţite metodele de control a medicamentelor ca şi unele metode de preparare a unor forme farmaceutice.

Farmacopeea română, ediţia a VII-a a apărut în 1956 şi a intrat în vigoare în 1957.

Monografiile substanţelor cuprind formula chimică, proprietăţile organoleptice, punctul de topire sau de fierbere, după cum substanţa este solidă sau lichidă, solubilitatea, reacţii de identificare, condiţii de puritate, determinarea cantitativă, incompatibilităţi şi, dacă este cazul, doze maxime. Pentru drogurile vegetale se dă denumirea drogului şi a plantei din care provine, principiul activ conţinut, caractere macroscopice şi microscopice, condiţii de puritate, dozarea pentru unele din ele şi modul de conservare.

Monografiile care descriu preparatele galenice conţin formula care indică componentele şi cantităţile respective, modul de prepa-

Scanned with OKEN Scanner

rare, proprietăţi, reacţii de identificare, de puritate şi control. De asemenea, se fac recomandări în ceea ce priveşte conservarea acestora.

Pulberile, pilulele, siropurile, soluţiile, tincturile, extractele etc. sînt descrise în monografii speciale care cuprind generalităţi privind prepararea şi condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească preparatul respectiv.

Farmacopeea română ediţia a VIII-a a apărut în 1965 şi a fost urmată de editarea a trei suplimente în 1968, 1970 şi 1972. În această ediţie majoritatea monografiilor cuprind substanţe şi produse realizate în ţară. Au fost introduse norme de calitate îmbunătăţite la monografiile formelor farmaceutice. S-au introdus metode de control mai sigure şi mai sensibile. Au fost adoptate spectrofotometria şi cromatografia şi s-a extins complexometria, nitritometria şi titrările în mediu neapos.

Pentru prima dată s-au oficializat standardele (subetaloane), substanţe de referinţă păstrate de Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice.

Pentru măsurarea lichidelor s-a renunţat la sistemul volumetric, introducîndu-se cîntărirea ca metodă generală.

FARMACOPEEA ROMÂNĂ EDIŢIA A IX-A (F.R. IX)

Lucrarea a fost elaborată de Institutul pentru controlul de stat al medicamentului şi cercetări farmaceutice, ţinîndu-se seama de progresele ştiinţei şi tehnicii farmaceutice precum şi de realizările industriei de medicamente în plină dezvoltare. A apărut în 1976 şi a intrat în vigoare în 1977.

Lucrarea cuprinde monografii ale substanţelor chimice anorganice şi organice ale preparatelor oficinale, ale produselor vegetale şi animale, metode generale de analiză, tabele de reactivi, soluţii titrate, indicatori etc.

I. *Substanţe chimice*

Substanţele medicamentoase sînt descrise în monografii care poartă un titlu principal în limba latină şi denumirea în limba română ca titlu secundar. La substanţele organice se foloseşte denumirea comună internaţională (D.C.I.) indicată de „Listele cu denumiri comune internaţionale pentru substanţele farmaceutice“ ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.

Scanned with OKEN Scanner

La produsele vegetale este trecută mai întîi denumirea plantei și apoi partea de drog *(Equiseti herba).*

În continuare este dată formula de structură în forma ionică, apa de cristalizare fiind menționată separat printr-un punct despărțitor.

Urmează formula brută. La substanțele anorganice se trece întîi cationul apoi anionul (NaCl, Na_2SO_4). Pentru substanțele organice ordinea este: C, H, apoi anionii sau cationii după alfabet ($C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ — clorhidrat de morfină, $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ — lactoză, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ — clorhidrat de tetraciclină).

Greutatea moleculară este calculată conform greutăților atomice prevăzute în „Tabelul greutăților atomice" care figurează în lucrare și este scrisă cu două zecimale. În greutatea moleculară este inclusă și apa de cristalizare.

La fiecare monografie de substanță chimică se prevede conținutul în procente cu limitele admise.

Urmează un paragraf denumit *proprietăți,* la care se face descrierea substanței în ceea ce privește aspectul, mirosul și gustul, care sînt enumerate în această ordine. Este indicat dacă produsul este solid, lichid, moale, vîscos, eflorescent, higroscopic, fără miros sau cu un anumit miros, incolor sau colorat etc. La solide se precizează dacă sînt pulberi amorfe, cristaline, fragmente etc., la lichide se specifică dacă sînt omogene etc.

Culoarea se precizează prin nuanță și intensitate. La substanțele solide culoarea se stabilește pe produsul finit fin pulverizat. La lichide se face examinarea în eprubete incolore cu diametrul de 16 mm cu 10 ml produs.

Mirosul se determină conform indicațiilor din monografia „Controlul organoleptic" precizîndu-se prin atributele: aromatic, înțepător, neplăcut etc., respectiv slab, puternic.

Gustul este determinat după aceeași monografie cu noțiunea: acru, amar, arzător, dulce, leșietic, răcoritor, sărat etc. La nevoie sînt adăugate aprecieri asupra intensității (slab, puternic).

Solubilitatea substanțelor se dă uneori în cifre, respectînd următoarea ordine a dizolvanților: apă, alcool, eter, cloroform, acetonă, glicerină etc. Solubilitatea se exprimă în acest caz menționîndu-se cîte părți de solvent dizolvă o parte (1 g) substanță, proporțiile fiind valabile pentru 20°.

Dacă solubilitatea nu este cunoscută cu exactitate se folosesc termenii de solubilitate.

Constantele fizice și chimice. Acestea reprezintă date importante necesare pentru analiza medicamentelor și se execută cu metode care

Scanned with OKEN Scanner

dau rezultate sigure și reproductibile. Aceste constante sînt următoarele: punct de topire, punct de fierbere, punct de picurare, punct de solidificare, densitate, putere rotatorie specifică, indice de refracție, indice de acetil, indice de aciditate, indice de ester, indice de saponificare, indice de iod, vîscozitate, substanțe nesaponificabile, Cînd unul din acești parametri se referă la puritatea substanței, el este trecut de capitolul condiții de puritate. Determinarea constantelor se face după indicațiile menționate în partea care cuprinde metodele generale de analiză și se execută cu cea mai mare grijă. Punctele de topire sub 200° se determină cu tub capilar, iar cele peste 200° la microscop. Prin punct de topire se înțelege la unele substanțe intervalul la care substanța se topește.

Puterea rotatorie specifică pentru substanțele care au apă de cristalizare se determină pe substanțe ca atare.

Identificare. Capitolul începe cu indicații pentru prepararea soluției A (soluția de cercetat). Această soluție se prepară 1, 2, 5 sau 10% cu apă distilată proaspăt fiartă și răcită sau cînd este cazul cu alt solvent. Este menționat și spectrul de absorbție în U.V. cu precizări ale concentrației soluției, solventului și maximelor de absorbție. Toate reacțiile de identificare sînt menționate în monografii fără a se face trimiteri.

Reacțiile de identificare sînt astfel alese încît să fie specifice. Dacă este necesar pentru identificarea sigură se execută un număr mai mare de reacții. Cînd la mai multe substanțe sînt reacții comune sînt incluse reacții de diferențiere, dar numărul de reacții este limitat la strictul necesar.

Condiții de puritate. Stabilirea impurităților care se cercetează și a eventualelor limite admise ține seamă de procesul tehnologic de obținere a substanțelor și bineînțeles de posibilele modificări ale caracterelor organoleptice și ale efectului terapeutic. De asemenea s-a avut în vedere și modificările ce pot surveni asupra stabilității. În general exigențele înscrise în farmacopee privind puritatea sînt aceleași cu cele prevăzute pe scară internațională.

Descrierea metodelor de lucru este completă cu unele excepții cînd trebuie să se consulte alte capitole din farmacopee (de exemplu substanțe hipotensive, prepararea reactivilor).

Probele de puritate sînt indicate în ordinea următoare: aspectul soluției (claritatea și culoarea soluției de cercetat), pH, limite pentru anioni și cationi în ordinea alfabetică, substanțe organice străine, pierderi prin uscare, reziduu prin calcinare, reziduu prin evaporare, impurități pirogene, substanțe hipotensive, toxicitate etc.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul soluţiei este caracterizat prin termenii: limpede, opalescentă sau tulbure. Soluţiile limpezi trebuie să aibă acelaşi aspect ca şi un volum egal de apă. Soluţiile colorate se compară cu un etalon de culoare. Soluţiile nelimpezi sînt comparate cu etaloane de transparenţă, opalescenţă sau tulbureală.

Determinarea pH-ului se face cu ajutorul indicatorilor, prin titrare sau potenţiometric.

Reacţiile pentru anioni şi cationi se efectuează în funcţie de natura substanţei, în soluţia substanţei respective sau în cenuşa acesteia. Pentru aprecierea cantitativă a impurităţilor se folosesc etaloane care conţin o concentraţie de ioni calculată astfel încît 1 ml să conţină 1 mg sau un multiplu de miligram.

Substanţele organice străine se cercetează de obicei cu acid sulfuric concentrat.

Pierderea prin uscare se exprimă prin două cifre care indică limita inferioară şi cea superioară.

Determinarea cantitativă. Determinările cantitative se efectuează pe substanţele ca atare, rezultatele exprimîndu-se în substanţă uscată (pentru substanţele cu umiditate sau la substanţele cu apă de cristalizare). Precizia de cîntărire indicată este de 0,0002. Conţinutul de substanţă activă admis este exprimat procentual, indicîndu-se conţinutul minim sau limitele inferioare şi superioare.

După determinarea cantitativă urmează prezentarea datelor în legătură cu condiţiile de conservare, care precizează factorii fizici: lumină, aer, temperatură, precizări asupra recipientului (sticlă, metal, incolor, brun) şi timpul (precizarea perioadei în care substanţa îşi păstrează valabilitatea sau indicaţii referitoare pentru prepararea numai la nevoie).

II. *Preparate farmaceutice*

Formele farmaceutice sînt înscrise alfabetic cu denumire în limba latină, română şi sinonime, după care, la unele din ele, se precizează concentraţia în substanţă activă (soluţii injectabile, comprimate).

La preparatele galenice care provin din droguri vegetale, numele preparatului precedă pe cel al drogului sau al substanţei prelucrate *(Pulvis opii et ipecacuanhae, Tinctura belladonnae).* La soluţii apoase nu se specifică dizolvantul *(Solutio ammonii chloridi anisata),* spre deosebire de soluţiile cu alţi solvenţi *(Solutio camphorae oleosa, Solutio iodi spirituosa).* La tincturi şi extracte fluide nu se menţionează în titlu dacă dizolvantul este alcool de diferite concen-

Scanned with OKEN Scanner

traţii. În schimb se precizează în titlu felul dizolvantului, dacă acesta este altul decît alcoolul *(Tinctura valerianae aetherea)*.

Urmează capitolul *prepararea*, care prevede mai întîi formula care cuprinde enumerarea în limba latină a componentelor la nominativ şi cantităţile respective indicate în grame, astfel încît să se realizeze concentraţia prevăzută în funcţie de greutate (g/g). Numai soluţiile injectabile se prepară la volum (g/v).

Pentru produsele vegetale luate în lucru se precizează părţile de plantă utilizate şi unele observaţii cu privire la epoca de recoltare şi tratamente prealabile.

Modul de preparare dă indicaţii precise asupra tehnicilor de lucru fără să se insiste asupra amănuntelor. La comprimate nu se dă modul de preparare.

Urmează un paragraf care se referă la *proprietăţi* şi care cuprinde o descriere a preparatului, aspectul, gustul şi mirosul, precum şi o serie de constante ale acestuia: pH-ul soluţiilor, densitate, indice de refracţie, vîscozitate etc.

Condiţiile generale înscriu o serie de caracteristici specifice formei farmaceutice respective. Condiţiile de puritate se referă la aspectul soluţiilor, pierdere prin uscare, reziduu prin evaporare, reziduu prin calcinare (alte impurităţi), impurităţi pirogene, substanţe hipotensive.

Uneori este înscris capitolul condiţii de puritate (alte impurităţi), la care se prevede mai ales cercetarea impurităţilor produse prin sterilizare sau apărute în perioade de păstrare.

Celelalte paragrafe sînt asemănătoare cu cele de la substanţe farmaceutice. Dozarea urmăreşte numai componentele active.

III. *Produsele de origine vegetală*

Acestea sînt intitulate tot cu o denumire în limba latină urmată de cea în limba română. După titlu se menţionează o definire a produsului care precizează părţile de plantă, modul de uscare, gradul de mărunţire etc. În continuare sînt trecute principalele principii active conţinute.

În locul capitolului *proprietăţi* de la celelalte monografii este inclus un capitol intitulat *descrieri*, care cuprinde proprietăţi şi caractere macroscopice, precum şi caractere microscopice. În continuare figurează paragrafe referitoare la condiţii de puritate care precizează limitele admise pentru impurităţi, părţi din alte plante, substanţe minerale, pierderea prin uscare, cenuşă.

Scanned with OKEN Scanner

După monografii urmează partea care cuprinde metodele generale de analiză constituită din descrierea unor determinări care se aplică în mod curent la cercetarea calităţii substanţelor şi preparatelor farmaceutice precum şi reactivii şi alte materiale necesare pentru lucru.

În sfîrşit ultima parte a lucrării este rezervată unor tabele dintre care cele mai importante sînt: tabelele alcoolmetrice, dozele maxime, numărul de picături pe gram pentru unele medicamente lichide, *Venenum*, *Separandum*.

În textul lucrării se vor face referiri în special la prevederile ultimei ediţii a farmacopeei.

Farmacopeea a IX-a şi suplimentele reprezintă un cert progres în concordanţă cu terapeutica actuală şi în funcţie de realizările industriei de medicamente.

MEDICAMENTE

Pentru prevenirea şi tratamentul bolilor, medicina se foloseşte de numeroase metode, dar medicamentul rămîne o metodă universală, metoda cea mai importantă şi mai larg răspîndită.

Nu există o definiţie unică şi unanim recunoscută a medicamentului. Conform indicaţiilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii medicamentele sînt substanţe simple sau asocieri de substanţe sau produse complexe capabile de a produce un efect terapeutic, prezentate într-o formă care să poată fi folosită de bolnav sau să-i fie administrată ca atare. În mod restrîns sînt considerate medicamente numai preparatele farmaceutice care se pot administra direct.

Medicamentele se administrează pentru a vindeca sau a preveni o stare patologică la om sau la animal. Sînt însă considerate de asemenea medicamente preparatele folosite în scop de diagnostic.

În afară de noţiunile de medicament se mai folosesc în acelaşi scop pentru definirea produselor obţinute în farmacie sau în industrie şi alte denumiri ca: *preparat* sau *formă galenică*, *preparat* sau *formă medicamentoasă*, *preparat* sau *formă farmaceutică*, *produs farmaceutic* etc.

În noţiunea de forme farmaceutice se includ şi unele preparate care obişnuit nu se eliberează şi nu se administrează ca atare. Aşa sînt tincturile şi extractele care se administrează mai ales asociate cu alte componente.

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele sau formele farmaceutice se pot clasifica după diferite criterii și anume:

1) după modul de formulare; 2) după concepția terapeutică; 3) după modul de întrebuințare; 4) după sistemul de dispersie.

1) După *modul de formulare* medicamentele pot fi oficinale, magistrale și specialități.

Medicamentele oficinale sînt preparate care au formula și modul de preparare prevăzute în farmacopee, de exemplu: soluția alcoolică de iod iodurat, spirtul camforat, unguentul cu oxid de zinc, apa de plumb etc. Medicamentele se folosesc uneori ca atare, alteori sînt asociate cu alte substanțe în formule complexe prescrise de medic. Aceste preparate au o stabilitate bună în timp și trebuie să se găsească gata preparate în farmacii pentru a fi elaborate la cerere. Sînt considerate oficinale preparatele prevăzute în Farmacopeea română ediția a IX-a.

Medicamentele magistrale sînt preparate complexe a căror formulă e concepută de medic. Acestea se efectuează în farmacie pe baza prescripțiilor medicale.

Specialitățile farmaceutice formează o categorie de medicamente fabricate în industria de medicamente și care sînt livrate farmaciilor direct sub forma care se eliberează bolnavului. Acestea au o compoziție fixă, acțiunea terapeutică bine stabilită și poartă o denumire convențională. Aceasta amintește de obicei componentele sau acțiunea preparatului, de exemplu Vitamina C, Fenobarbital, Rinofug etc. Formula acestor medicamente este rezultatul unor îndelungi experimentări și verificări a preparatului respectiv. Acestea sînt controlate din punct de vedere chimic, calitativ și cantitativ, biologic și clinic, conform farmacopeei și normelor interne în vigoare. Ministerul Sănătății aprobă introducerea medicamentelor noi în terapeutică pe baza unui protocol experimental complex. În felul acesta industria de medicamente de stat asigură o calitate superioară produselor sale care sînt rezultatul unor riguroase cercetări științifice.

În farmacii și spitale în afara acestor specialități realizate de industria românească se găsesc și o serie de specialități importante. Gama de specialități autorizate să circule în țara noastră este cuprinsă în lucrarea „Produse farmaceutice folosite în practica medicală" apărută în 1976. În fiecare an Ministerul Sănătății revizuiește nomenclatorul de medicamente eliminînd unele produse depășite sau necorespunzătoare și introducînd alte preparate noi.

Scanned with OKEN Scanner

2. După concepţia terapeutică, medicamentele pot fi *alopate* sau *homeopate*.

Medicamentele alopate. Concepţia acestei medicaţii care, rezumată din principiul enunţat de Hipocrat: *Contraria contrariis curantur*, consideră că substanţa, prin proprietăţile, concentraţia şi modul ei de administrare, acţionează asupra maladiei în mod antagonic, neutralizîndu-i efectele ca un antidot. În consecinţă medicamentul trebuie să suprime cauza bolii şi efectul acesteia va dispărea.

Doctrina alopatică este fundamentată ştiinţific şi se bazează pe cunoaşterea aprofundată a proprietăţilor fizico-chimice ale substanţelor, pe experimentarea riguroasă biologică şi clinică. Aproape totalitatea medicamentelor folosite în ţara noastră sînt medicamente alopate.

Medicamentele homeopate sînt concepute după principiul lui Hipocrat: *Similia similibus curantur*, după care administrarea de substanţe în doze extrem de mici (homeopate) la om sănătos provoacă simptome asemănătoare cu ale unei anumite maladii. Aceleaşi substanţe administrate unui om care suferă de maladia respectivă produce vindecarea. De exemplu, un medicament provoacă la om sănătos o stare febrilă, acelaşi medicament administrat unui om care are o stare febrilă identică duce la vindecare. Cea mai importantă caracteristică a medicamentelor homeopate este că ele se administrează în cantităţi extrem de mici sub formă de diluţii făcute mai ales cu alcool sau cu lactoză.

Formele farmaceutice homeopate conţin de obicei o singură substanţă activă, asocierile fiind rar întîlnite. Pentru obţinerea de medicamente homeopate se aplică principii şi tehnici de lucru speciale care fac obiectul farmaciei homeopate.

Răspîndirea practicii medicinei şi farmaciei homeopate este foarte redusă în ţara noastră, rezultatele ei fiind controversate. Concepţia homeopată nu are o bază ştiinţifică temeinică, fiind întemeiată pe unele observaţii care nu pot fi controlate minuţios.

3. După *modul de întrebuinţare* medicamentele se împart în medicamente pentru uz intern şi medicamente pentru uz extern.

Medicamentele pentru *uz intern* sînt acelea care se administrează pe cale bucală, soluţii, comprimate, pulberi. În farmacie sînt etichetate cu eticheta albastră pe care se găseşte scrisă menţiunea „intern". În această grupă au fost incluse recent medicamentele parenterale şi supozitoarele.

Medicamentele injectabile erau socotite medicamente externe pentru a nu fi confundate cu cele de uz intern şi administrate pe cale bucală. Această clasificare nu era întrutotul justificată şi adop-

Scanned with OKEN Scanner

tată unanim deoarece un medicament injectabil se resoarbe imediat și de aceea acestea au fost trecute în rîndul medicamentelor interne.

Medicamentele pentru *uz extern* sînt acelea care se aplică pe piele sau pe mucoase, cum ar fi unguente, colire, spălături etc. Medicamentele destinate aplicării externe sînt etichetate cu etichetă roșie pe care se găsește menţiunea „extern".

Acest criteriu de clasificare al medicamentelor este de mare importanţă pentru că atrage atenţia farmacistului cît și bolnavului asupra căii de administrare.

4. *Modul de dispersie* este criteriul cel mai adecvat specificului tehnicii farmaceutice deoarece obiectivul principal este asigurarea dispersiei omogene a substanţelor active într-un sistem (amestec) ceea ce asigură o dozare corectă.

Toate formele farmaceutice formate din două sau mai multe componente sînt sisteme disperse.

Dispersiile moleculare sînt constituite din soluţiile obţinute prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în apă, alcool, ulei etc., și din soluţiile obţinute prin extracţie care se împart în: soluţii extractive apoase (macerate, infuzii și decocturi) și soluţii extractive alcoolice (tincturi și extracte).

Dispersiile coloidale sînt soluţii de gume, macromolecule naturale de sinteză sau de semisinteză.

Dispersiile mecanice sînt dispersii eterogene care pot fi *lichide* (emulsii și suspensii), *moi* (unguente și supozitoare) și *solide* (pulberi, comprimate).

La obţinerea formelor medicamentoase se folosesc substanţe medicamentoase și substanţe inerte terapeutic denumite substanţe ajutătoare (auxiliare) sau adjuvanţi.

Substanţele active, substanţele medicamentoase sau *drogurile* au acţiune farmacodinamică cunoscută. Cele mai multe sînt constituite dintr-o singură specie de molecule, acidul acetilsalicilic, aminofenazona, fenobarbitalul etc. Produsele naturale, ca de exemplu, opiul, foile de digitală etc., sînt droguri complexe de origine vegetală. Acestea conţin una sau mai multe componente active, cum sînt: alcaloizii de opiu, glicozidele din foile de digitală, alături de componente inactive din punct de vedere terapeutic. Componentele active dintr-un produs sînt denumite și *principii active*.

Substanţele ajutătoare sînt produse inerte, fără acţiune asupra organismului, în cantităţile obișnuite. Unele, denumite vehicule, sau excipienţi, servesc pentru a favoriza dozarea și administrarea. Apa distilată servește la prepararea soluţiilor, lactoza pentru pulberile titrate, vaselina pentru unguente, untul de cacao pentru supo-

Scanned with OKEN Scanner

zitoare etc. Excipienții sau vehiculele sînt produse capabile să încorporeze substanțele active și se folosesc în proporții apreciabile.

În afara excipienților propriu-ziși se folosesc și alte categorii de substanțe auxiliare cu roluri din cele mai diverse: antiseptice, antioxidanți, stabilizanți chimici, corectori de gust sau de miros, coloranți, lubrifianți, aglutinanți, dezagreganți etc.

OPERAȚII FARMACEUTICE GENERALE

Procesele tehnologice de transformare a substanțelor farmaceutice în forme farmaceutice care ușurează administrarea se face prin intermediul unor operații farmaceutice. Aceste operații multiple și variate pot fi de natură fizică sau biochimică, dependent de substanțele care se prelucrează și de medicamentele care urmează a fi preparate. Unele operații farmaceutice au un caracter mai general, fiind întîlnite la prepararea mai multor forme farmaceutice (cîntărirea, încălzirea, pulverizarea, amestecarea, uscarea, filtrarea etc.). Aceste așa-numite operații generale sînt împrumutate din alte domenii și adaptate specificului și rigorilor impuse de condițiile de calitate cerute medicamentelor.

Multe metode de tip general și aparatura respectivă sînt întîlnite în industria chimică și alimentară.

Principalele operații farmaceutice pot fi grupate în operații de natură mecanică, operații de natură fizică și operații fizice care necesită prezența lichidelor.

Operațiile de natură mecanică interesează două aspecte: separarea și divizarea.

Separarea solidelor de solide și separarea solidelor de lichide interesează în cel mai înalt grad practica farmaceutică. La separarea solidelor se folosește în primul rînd operația de cernere. Separarea pulberilor insolubile de lichide se face prin decantare, strecurare, centrifugare, filtrare, clarificare.

Divizarea solidelor se realizează prin operațiile de tăiere, concasare, pulverizare, măcinare, iar cea a lichidelor prin atomizare.

Operațiile de natură fizică sînt utilizate în diferite faze ale procesului tehnologic: răcirea, evaporarea, uscarea, distilarea, cristalizarea etc.

Operațiile fizice la care intervin și lichide sînt deosebit de importante și des întîlnite: dizolvarea, extracția.

Scanned with OKEN Scanner

OPERAȚII FARMACEUTICE PARTICULARE

Unele operații folosite au însă un caracter specific farmaceutic, legat de prepararea unei anumite forme, cum sînt: modelarea pilulelor sau a supozitoarelor, tehnica comprimării aplicată la obținerea tabletelor, drajefierea etc. În majoritatea cazurilor un proces tehnologic este constituit dintr-un lanț de cîteva operații farmaceutice. Executarea acestor operații cere finețe, acurateță, precizie și rigoare.

CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR

Factorul cel mai important care influențează absorbția și acțiunea unui medicament este calea de administrare care poate condiționa, după caz, durata și intensitatea acțiunii terapeutice. Alegerea căii de administrare, dozele și intervalele de administrare sînt determinate de specificul bolii, de starea bolnavului, de natura substanței active, de transformările metabolice ale medicamentului.

CALEA ORALĂ

Modul cel mai obișnuit de administrare al medicamentului este pe cale bucală, orală sau *per os*. Această cale naturală de introducere a medicamentului în organism este metoda cea mai veche, cea mai comodă și cea mai economică preferată atît de medici cît și de bolnavi.

Medicamentele administrate pe cale orală se pot absorbi la diferite nivele ale tubului digestiv dar de obicei absorbția se face la nivelul intestinului subțire fiind aproape completă pînă ce acestea ajung în zona colonului.

Absorbția intestinală a medicamentelor poate fi influențată de alte substanțe din tractul gastrointestinal, de variațiile de pH ale conținutului intestinal, de timpul de golire al stomacului etc.

Absorbția gastrointestinală determină trecerea medicamentelor prin ficat, ceea ce poate duce uneori la metabolizări nedorite la nivel hepatic. Astfel unele substanțe suferă transformări la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

intestinului (unii fermenţi, hormoni, substanţe arsenicale) datorită pH-ului şi a enzimelor digestive.

Absorbţia pe cale rectală este mai rapidă şi timpul după care acţionează medicamentul poate fi prevăzut mai precis faţă de cazul administrării pe cale bucală. Efectele neplăcute ale unor medicamente care produc iritări gastrice însoţite de greaţă pot fi evitate prin administrarea rectală.

CALEA PARENTERALĂ

Medicamentele injectabile se administrează diferit, dependent de substanţa medicamentoasă şi de acţiunea urmărită subcutan, intramuscular, intravenos etc.

ADMINISTRAREA DE UZ EXTERN

Aplicarea pe piele a unor medicamente, cum sînt unguentele au efecte locale deoarece epiderma are o capacitate de resorbţie redusă. Penetraţia medicamentului aplicat pe piele depinde de excipienţii folosiţi la preparare. Preparatele dermatologice pot acţiona la suprafaţă sau pot pătrunde în straturile mai profunde ale epidermei prin foliculii piloşi şi glandele sebacee.

Alţi factori de care depinde acţiunea medicamentului sînt: solubilitatea substanţei respective, starea fizică şi concentraţia acesteia. La aceştia se adaugă suprafaţa de absorbţie şi factorul circulator (vascularizarea locului unde se face absorbţia).

DOZE

Cantitatea de medicament care se administrează pentru a se obţine un anumit efect farmacologic sau toxic poartă denumirea de doză (în latineşte *dosis* = doză).

Posologia este partea din formulare care se ocupă de determinarea dozelor sau a cantităţilor de medicament administrate pentru a se obţine efectul terapeutic dorit. Acţiunea unui medicament depinde în primul rînd de doză. O cantitate prea mică de medicament poate fi ineficace în timp ce o cantitate prea mare de medicament

Scanned with OKEN Scanner

poate duce la tulburări nedorite ale organismului (doză toxică) sau poate provoca moartea (doză letală).

În lucrări de specialitate și chiar în farmacopei sînt menționate *dozele terapeutice uzuale*. Acestea sînt cantitățile de substanțe medicamentoase care produc un efect terapeutic cunoscut. Dacă nu se specifică altfel dozele uzuale se referă la calea orală. Cifrele care reprezintă dozele uzuale sînt orientative, servind numai ca ghid pentru medic și pot varia în funcție de bolnav.

Dozele uzuale sînt date pentru o singură administrare sau pentru 24 ore. Precizarea dozei simple, a dozei zilnice și a intervalului de administrare reprezintă elemente prețioase.

Unele substanțe medicamentoase foarte active se administrează în doze foarte mici, de miligrame (atropina, scopolamina). Este important să se cunoască limita superioară sub care poate fi administrat un medicament. Acesta se numește doza maximă și reprezintă cantitatea maximă de medicament care produce efecte terapeutice, fără efecte toxice și care poate fi administrată bolnavului o dată *(dosis maxima simplex)* sau în 24 ore *(dosis maxima pro die)*. Farmacopeea cuprinde un tabel cu dozele maxime ale medicamentelor pentru adulți în funcție de modul de administrare. Dozele maxime nu pot fi depășite dacă medicul nu cere expres aceasta, menționînd pe ordonanță *sic volo* și repetînd între paranteze în litere doza depășită. (Tabelul I).

Dozele maxime rezultă din experiența clinică și respectarea lor care incumbă atît responsabilitatea medicului cît și cea a farmacistului, urmărește protejarea bolnavilor și prevenirea intoxicațiilor.

Efectul medicamentelor și doza administrată depinde în bună măsură și de intervalul de administrare. Uneori cantitatea întreagă se administrează într-o singură doză *(dosis plena)* dar în cele mai multe cazuri medicamentul se prescrie în mai multe doze *(dosis refracta)* în scopul de a obține un efect de durată.

Doza de atac este cantitatea de medicament cu care este indicat să se înceapă tratamentul pentru a realiza o concentrație activă, respectiv apar efecte favorabile în scurt timp ceea ce se impune în stările de urgență.

Doza de întreținere este cantitatea de medicament cu care se face tratamentul îndelungat al unei afecțiuni cronice și corespunde cantității de medicament folosit (metabolizată, eliminată) zilnic de organism și realizează întreținerea efectului favorabil obținut prin doza de atac.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Dozele maxime ale medicamentelor pentru adulți (F.R. IX)

Denumirea	Mod de administrare	Dozele maxime, în g pentru:		Observații
		o dată	24 ore	
Acetazolamidum	*per os*	0,50	2,00	
Acetyldigitoxinum	*per os*	0,001	0,002	doză de saturație
			0,0003	doză de întreținere
Acidum nicotinicum	*per os*	0,50	2,00	
Adrenalinum	s.c.	0,001	0,004	
	i.m.	0,001	0,004	
	i.v.	0,0002	0,0006	
	per lingual	0,001	0,005	
	per inhal.	0,002	0,005	
Aethylis p-aminobenzoas	*per os*	1,00	3,00	
Aethylmorphini hydrochloridum	*per os*	0,05	0,15	
Aminophenazonum	*per os*	0,60	2,00	
Aminophyllinum	i.v.	0,50	1,00	
Amobarbitalum natricum	*per os*	0,50	1,00	
Amphetamini sulfas	*per os*	0,02	0,04	
Amylocaini hydrochloridum	*per os*	0,08	0,15	
Argenti nitras	*per os*	0,03	0,10	
Atropini sulfas	*per os*	0,002	0,004	
	s.c.	0,001	1,002	
Barbitalum	*per os*	0,75	1,50	
Barbitalum natricum	*per os*	0,75	1,50	
Belladonnae folium	*per os*	0,20	0,60	
Belladonnae radix	*per os*	0,10	0,30	
Bromisovalum	*per os*	1,50	3,00	
Bromoformium	*per os*	0,50	1,50	
Butylscopolammonii bromidum	*per os*	0,05	0,10	
	i.v.	0,02	0,06	
Chinidini sulfas	*per os*	0,50	2,00	
Chinidinum	*per os*	0,50	2,00	
	i.v.	0,50	1,00	
Chinini hydrochloridum	*per os*	0,50	2,00	
Chinini sulfas	*per os*	0,50	2,00	
Chlorali hydras	*per os*	1,00	3,00	
Chloramphenicolum	*per os*	1,00	3,00	timp limitat (14 zile)
Chlordiazepoxydum	*per os*	0,025	0,10	
Chloropyramini hydrochloridum	*per os*	0,05	0,15	
Chloroquini diphosphas	*per os*	0,50	1,50	timp limitat
Chlorozoxazonum	*per os*	0,75	3,00	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Denumirea	Mod de administrare	Dozele maxime, în g pentru: o dată	Dozele maxime, în g pentru: 24 ore	Observații
Clofibratum	*per os*	—	0,04/kg corp	
Cloxacillinum natricum	*per os*	1,00	6,00	
Cocaini hydrochloridum	local	0,03	—	
Codeini hydrochloridum	*per os*	0,15	0,40	
Codeini phosphas	*per os*	0,15	0,40	
Codeinum	*per os*	0,10	0,30	
Cyclobarbitalum	*per os*	0,30	0,60	
Desacetyllanatosidum C	*per os*	—	0,008	doza de saturație 3—5 zile
Desacetyllanatosidum C	*per os*	—	0,00075	doză de întreținere
Diazepamum	*per os*	0,01	0,04	
Digitalis purpureae folium	*per os*	0,20	0,60	doza de saturație
			0,20	doza de întreținere
Digitoxinum	*per os*	—	0,0015	doza de saturație 4—6 zile
			0,0002	doza de întreținere
Digoxinum	*per os*	—	0,0025	doza de saturație
			0,00075	doza de întreținere
Dihydralazini sulfas	i.v., i.m.	—	0,001	doza de saturație
	per os	0,05	0,20	doza pentru durată scurtă
Disulfiranum	*per os*	—	2,00	doză de atac
			0,50	doză de întreținere
Emetini hydrochloridum	s.c.	0,05	0,10	cel mult
	i.m.	0,05	0,10	0,60 g în 10 zile
Ephedrini hydrochloridum	*per os*	0,075	0,15	
	s.c.	0,05	0,15	
Ergometrini maleas	*per os*	0,001	0,002	
	s.c.	0,0006	0,0015	
	i.m.	0,0006	0,0015	
	i.v.	0,0004	0,001	
Ergotamini tartras	*per os*	0,002	0,004	
	s.c.	0,0005	0,001	
Ethambutoli dihydrochloridum	*per os*	0,025/kg corp	—	
Ethionamidum	*per os*	0,50	1,00	
Extractum Belladonnae siccum	*per os*	0,075	0,20	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Denumirea	Mod de administrare	Dozele maxime, în g pentru: o dată	Dozele maxime, în g pentru: 24 ore	Observaţii
Furazolidonum	*per os*	0,0022/kg corp	0,0088/kg corp	
Griseofulvinum	*per os*	0,50	2,00	
Guajacolum	*per os*	0,25	1,00	
Heparinum natricum	s.c.	10 000 U.I.	60 000 U.I.	
	i.m.	10 000 U.I.	60 000 U.I.	
	i.v.	10 000 U.I.	60 000 U.I.	
Hydromorphoni hydrochloridum	s.c.	0,002	0,008	
	i.m.	0,002	0,008	
Hyoscyami folium	*per os*	0,75	2,00	
Imipramini hydrochloridum	*per os*	0,05	0,30	dozaj progresiv
	i.m.	0,025	0,15	dozaj progresiv
Isoniazidum	*per os*	0,40	0,015/kg corp	în funcţie de inactivare
Isoprenalini hydrochloridum	sublingual	0,02	0,10	
	aerosoli	0,005	0,015	
Ipecacuanhae radix	*per os*	1,00	2,00	
Kanamycini sulfas	i.m.	0,50—1,00	2,00	
Levarterenoli bitartras	i.v. (perfuzie)	0,000005	0,00002/min	sub controlul tensiunii arteriale
Levomepromazini maleas	*per os*	0,05	1,00	
Lidocainum	s.c.	—	0,50	fără adrenalină
Manitolum	i.v. (perfuzie)	50,00	300,00	
Meprobamatum	*per os*	0,80	2,50	
Meticillinum natricum	i.m.	1,50	9,00	
Methylthionini chloridum	*per os*	0,20	0,60	
Metronidazolum	local	0,50	—	
	per os	0,50	1,00	
Morphini hydrochloridum	s.c.	0,02	0,06	
Natrii fluoridum	*per os*	0,0005	0,001	
Neomycini sulfas	*per os*	2,00	6,00	
Neostigmini bromidum	*per os*	0,03	0,10	
Neostigmini methylsulfas	s.c.	0,001	0,003	
	i.m.	0,001	0,003	
	i.v.	0,001	0,003	
Nicotinamidum	*per os*	0,20	0,60	
Nitrofurantoinum	*per os*	0,15	0,01/kg corp	
Noscapini hydrochloridum	*per os*	0,06	0,15	
Nystatinum	*per os*	2 000 000 U.I.	10 000 000 U.I.	
Opium concentratum	*per os*	0,04	0,12	
Opium pulveratum	*per os*	0,15	0,50	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Denumirea	Mod de administrare	Dozele maxime, în g pentru: o dată	Dozele maxime, în g pentru: 24 ore	Observații
Papaverini hydrochloridum	*per os*	0,25	0,50	
	s.c.	0,25	0,50	
	i.v.	0,25	0,50	
Pethidini hydrochloridum	*per os*	0,15	0,40	
	s.c.	0,15	0,40	
	i.m.	0,15	0,40	
Phenacethinum	*per os*	1,00	3,00	
Phenobarbitalum	*per os*	0,30	0,60	
Phenobarbitalum natricum	*per os*	0,30	0,60	
	i.m.	0,30	0,60	
Phenylbutazonum	*per os*	0,50	1,00	
Phenitoinum	*per os*	0,40	0,80	
Physostigmini salicylas	*per os*	0,001	0,003	
	i.m.	0,001	0,002	
Pilocarpini nitras	*per os*	0,01	0,03	
Prednisolonum	*per os*	0,05	0,15	
Prednisonum	*per os*	0,05	0,15	
Prednilamini lactas	*per os*	0,09	0,25	
Primidonum	*per os*	0,50	2,00	creștere treptată
Procaini hydrochloridum	*per os*	0,20	0,60	
	s.c.	0,20	0,60	
	i.v.	0,20	0,60	
Prochlorperazini maleas	*per os*	0,015	0,25	creștere treptată
Progesteronum	i.m.	0,06	0,06	
Promethazini maleas	*per os*	0,075	0,15	
	i.m.	0,05	0,10	
	i.v.	0,025	0,05	
Pyrazinamidum	*per os*	—	3,00	25—35 mg/kg corp
Scammoniae	*per os*	0,20	0,50	
Scopolamini hydrobromidum	*per os*	0,0015	0,003	
	s.c.	0,0008	0,0015	
	i.m.	0,0008	0,0015	
Solutio digitoxini	*per os*	X gtt.	C gtt	doză de saturație
			XX gtt	doză de întreținere
Solutio nitroglycerini spirituosa	*per os*	VI gtt.	XVIII gtt.	
Sparteini sulfas	*per os*	0,15	0,60	
	i.m.	0,15	0,40	ocitocic
Streptomycini sulfas	i.m.	0,50	2,00	
Strophantosidum g.	i.v.	0,00025	0,0005	
Strychnini sulfas	*per os*	0,006	0,015	
	s.c.	0,004	0,01	
Sulfadiazinum	*per os*	3,00 (inițial)	7,00	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Denumirea	Mod de administrare	Dozele maxime, în g pentru: o dată	Dozele maxime, în g pentru: 24 ore	Observaţii
Sulfadimidinum	*per os*	3,00 (iniţial)	7,00	
Sulfametoxydiazinum	*per os*	—	2,00 (iniţial)	
Sulfaphenazolum	*per os*	1,00	2,00	
Tetracyclini hydrochloridum	*per os*	1,00	4,00	
Theophylinum	*per os*	0,50	1,00	
Tinctura Aconiti	*per os*	0,30	0,60	
Tinctura Belladonnae	*per os*	2,00	6,00	
Tinctura Ipecacuanhae	*per os*	1,00	2,00	
Tinctura Opii	*per os*	1,50	5,00	
Tinctura Strychni	*per os*	1,00	3,00	
Tocopheroli	*per os*	0,05	0,10	
Tocopheroli acetas	*per os*	0,05	0,10	
Tolazolini hydrochloridum	*per os* i.m. i.v.	0,05 0,02 0,02	0,15 0,10 0,10	
Trifluoperazini hydrochloridum	*per os*	0,005	0,03	
Trihexyphenidyli hydrochloridum	*per os*	0,005	0,03	

SUBSTANŢE TOXICE ŞI PUTERNIC ACTIVE

Unele substanţe au o acţiune farmacodinamică foarte energică, ele putînd provoca vătămări mai mult sau mai puţin grave ale organismului. Aceste substanţe au fost denumite substanţe toxice sau otrăvuri. La administrarea lor trebuie să se ţină seama de starea de boală, de calea de administrare, de vîrsta sau sexul bolnavului, de durata de administrare, de starea de agregare a medicamentului.

STUPEFIANTE

O atenţie deosebită trebuie acordată la prescrierea şi eliberarea stupefiantelor care nu numai că sînt medicamente energice, dar duc cu timpul la obişnuinţă, producînd aşa-numitele toxicomanii.

Scanned with OKEN Scanner

Toxicomania provoacă efecte grave asupra individului și constituie o plagă socială care a impus luarea unor măsuri pe plan internațional. Aceste măsuri sînt prevăzute în convenții internaționale referitoare la stupefiante.

Produsele și substanțele stupefiante, deși sînt toxice, totuși, datorită proprietăților puternic analgezice sau anestezice, sînt utile, în anumite doze, în tratamentul unor boli care nu pot fi influențate de altă medicație.

Ambalarea produselor și substanțelor stupefiante se face în recipiente de sticlă sau din mase plastice, închise cu capac sau cu dop, sau în recipiente metalice, după ce au fost mai întîi introduse în pungi de hîrtie căptușite cu hîrtie cerată sau cu material plastic.

Fiecare ambalaj este prevăzut cu o banderolă de hîrtie pe care se menționează producătorul, o etichetă purtînd denumirea produsului, cantitatea, numărul șarjei de fabricație, calitatea, mențiunea „otravă" și semnul „cap de mort", numărul buletinului de analiză și sigiliul unității producătoare. Specialitățile farmaceutice trebuie să aibă atît pe eticheta produsului cît și pe ambalajul de carton o dungă roșie în diagonală.

Farmaciile pot elibera bolnavilor tratați ambulatoriu produse și substanțe stupefiante prescrise de medici pe formulare speciale, numerotate și vizate cu timbru sec, indicațiile stabilite de instrucțiunile pentru executarea prevederilor legii nr. 73/1969 privind regimul produselor și al substanțelor stupefiante.

La prescrierea stupefiantelor medicul este obligat să posede un formular special pe care îl completează cu cerneală, citeț, menționînd denumirea unității sanitare emitente, numele, prenumele, vîrsta, profesia și domiciliul bolnavului, întreprinderea unde lucrează, numărul fișei sau numărul din registrul de consultații și diagnosticul. Medicamentele vor fi trecute cu denumirea completă iar cantitățile în cifre și litere. Se precizează modul exact de întrebuințare, nefiind admis să se scrie „după aviz", „după sfat" sau *„sic volo"*.

Deci, în cazul substanțelor toxice și totdeauna în prescripțiile cu stupefiante, cantitățile de medicamente trebuie scrise atît în cifre cît și în litere, de exemplu: 0,02 (două centigrame).

În prescripțiile care conțin substanțe toxice sau stupefiante trebuie să se scrie o singură formulă pe o blanchetă care se reține obligatoriu în farmacie. Valabilitatea prescripțiilor este de 7 zile de la data emiterilor.

Substanțele stupefiante nu pot fi prescrise sub formă de substanță pură ci numai într-un preparat farmaceutic. Eliberarea, spre exemplu, a unei cantități de morfină sau opiu este oprită. În-

Scanned with OKEN Scanner

tr-o prescripţie medicală nu trebuie să fie prevăzute în acelaşi timp mai multe substanţe stupefiante. Sînt şi unele excepţii, cum ar fi asocierea de morfină şi scopolamină cu dilauden din unele soluţii injectabile, care sînt admise deoarece dozele sînt reduse corespunzător. Prescripţiile prevăd medicaţia pentru 3 zile. În cazuri speciale se pot elibera reţete pentru 10 sau 15 zile (neoplasm, arterită avansată, cardiopatii decompensate).

Pentru substanţele stupefiante legile sanitare prevăd în ceea ce priveşte manipularea şi eliberarea lor unele restricţii care trebuie să fie urmate riguros. Toate substanţele stupefiante enumerate de lege şi pentru care trebuie să se ţină o evidenţă sînt trecute în registrul de copiere a prescripţiilor medicale, se păstrează în arhiva farmaciei ca act justificativ al consumului.

Eliberarea medicamentelor stupefiante pentru bolnavii spitalizaţi se face pe baza înscrierii în condicele de prescrieri medicale sau în condicele de aparat destinate exclusiv acestui scop. Eliberarea produselor care conţin stupefiante se face sub semnătura primitorului, notîndu-se pe prescripţie seria buletinului de identitate, data eliberării, organul emitent şi domiciliul primitorului.

Unităţile farmaceutice de toate categoriile vor păstra produsele şi substanţele stupefiante în dulapuri cu uşi oarbe, închise cu cheie, prevăzute cu etichetă purtînd semnul „cap de mort“ şi inscripţia *Venenum*. Dulapurile conţinînd rezerve de produse şi substanţe stupefiante vor fi de asemenea închise cu chei şi sigilate după fiecare retragere sau adăugire. Responsabilul cu evidenţa produselor şi substanţelor stupefiante răspunde şi de aceste rezerve. Pentru unităţile în care se lucrează în schimburi se va delega cîte un farmacist responsabil cu evidenţa produselor şi substanţelor stupefiante pentru fiecare schimb.

Întregul colectiv tehnic care manipulează produse şi substanţe stupefiante într-o unitate răspunde de circulaţia acestora.

Cheile dulapurilor în care se păstrează produsele şi substanţele stupefiante vor fi păstrate de către farmacistul delegat în acest scop, care este obligat să sesizeze farmacistul diriginte despre eventualele abateri constatate. Farmacistul diriginte este obligat să sesizeze la rîndul său, în scris, organele superioare competente.

Manipularea produselor şi substanţelor stupefiante în farmacii se face numai de către farmacişti, cu ustensile destinate numai acestui scop, care se vor păstra sub cheie şi se vor spăla separat de celelalte ustensile (art. 78 şi 79 din instrucţiunile de aplicare a legii stupefiantelor).

Scanned with OKEN Scanner

CALCULUL DOZELOR MAXIME PENTRU COPII

Dozele maxime pentru copii se stabilesc pe baza formulei:

$$\frac{A}{A+12} D$$

în care A este numărul de ani ai copilului și D doza maximă pentru adulți. Această relație are în vedere vîrsta copilului.

O altă formulă care ține seama de greutate este următoarea:

$$d = \frac{p \cdot D}{70}$$

în care:

p este greutatea, în kg, a copilului;
D — doza maximă pentru adulți;
d — doza maximă pentru copil.

Dozele pentru sugari nu se calculează după formule, numai medicul specialist putînd preciza cantitățile corespunzătoare.

În ultimul timp s-a propus un calcul mai rațional al dozelor pentru copii, care se face în funcție de suprafața corporală. În tabelul II sînt redate cantitățile de medicamente care reprezintă dozele uzuale calculate după suprafața corporală.

Tabelul II

Determinarea dozelor pentru copii față de dozele pentru adulți în funcție de suprafața corporală

Greutatea în kg	Suprafața aproximativă în m^2	Procentul aproximativ față de doza pentru adult
2	0,15	9
4	0,25	14
6	0,33	19
8	0,40	23
10	0,46	27
15	0,63	36
20	0,83	48
25	0,95	55
30	1,08	62
35	1,20	69
40	1,30	75
45	1,40	81
50	1,51	87
55	1,58	91

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate prevederile și restricțiile, administrarea de substanțe medicamentoase, chiar în cantități mai mici decît dozele maxime, nu prezintă o siguranță absolută față de posibilitatea de intoxicare și nu înlătură responsabilitatea medicului. Așa de exemplu, administrarea repetată de cantități relativ mici de medicamente poate duce la fenomene toxice datorită acumulării. Din acest motiv prescripțiile care conțin substanțe toxice nu trebuie repetate la cererea bolnavului decît dacă medicul solicită aceasta prin cuvintele *repetatur* sau *iteretur*. Cînd medicul dorește ca medicamentul să nu fie repetat, precizează aceasta prin cuvintele *non repetatur* sau *neiteretur*.

MODUL DE PRESCRIERE ŞI ELIBERAREA MEDICAMENTELOR

Farmaciile eliberează medicamente pe baza prescripțiilor medicale sau la cererea bolnavilor. În prescripțiile medicale pot figura preparate oficinale, specialități și formule concepute de medic.

Activitatea de preparare a rețetelor (receptură farmaceutică) cuprinde preluarea, prepararea și etichetarea rețetelor.

REŢETA

Reţeta, denumită și *ordonanță medicală* sau *prescripție medicală,* este un document scris care precizează medicația.

Rețetele sînt scrise pe formulare tip de dimensiunile 15,5× 7,5 cm. Un antet tipărit menționează instituția sanitară la care s-a făcut examenul medical, apoi datele referitoare la bolnav și anume: 1) numele; 2) domiciliul; 3) funcția și instituția; 4) numărul fișei, al registrului de consultații sau al foii de observație; 5) diagnosticul.

Urmează prescripția propriu-zisă a medicamentului care este constituită din următoarele părți principale:

1. *Invocatio.* Toate prescripțiile încep cu prescurtarea Rp de la r e c i p e (i a în limba latină). Aceasta este o prescurtare tradițională care reprezintă adresarea medicului către farmacist.

2. *Prescriptio.* În continuare este trecut medicamentul care poate fi o formulă concepută de medic sau un produs al industriei de medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

Formulele prescrise de medic denumite și formule magistrale conțin denumirea componentelor și cantitățile respective. Enumerarea se poate face în limba română sau în limba latină.

La transcrierea în limba latină se folosesc o serie de prescurtări. Utilizarea prescurtărilor neuzuale sau scrisul necitet, care ar putea genera interpretări diferite sau erori, trebuie evitate. Prescurtări exagerate sau greșite pot duce la confuzii, unele cu urmări grave. De exemplu, prescurtarea B a r. s u l f. poate fi interpretată fie ca reprezentînd sulfat de bariu *(Barium sulfuricum)*, fie ca sulfură de bariu *(Barium sulfuratum)*. Sulfatul de bariu este prescris ca substanță de contrast în radiologie și se folosește în cantități mari, fiind un produs insolubil. Sulfura de bariu este în schimb o substanță solubilă, toxică. Farmacopeea prevede chiar în monografii că nu se admit prescurtări la prescrierea sulfatului de bariu pentru a nu se confunda cu sulfura de bariu. La fel cînd se prescrie clorură de potasiu *(Kalium chloratum)* farmacopeea menționează că nu se admit prescurtări pentru a nu se confunda cu clorat de potasiu *(Kalium chloricum)*, care este toxic.

Specificarea denumirilor specialităților nu se poate face folosind prescurtări.

În dreptul denumirii substanțelor care se scrie separat pe cîte un rînd se trec cantitățile.

Cantitățile de medicamente se scriu în grame fără a folosi multiplii sau submultiplii gramului. Astfel, 25 cg se scrie 0,25 g sau 5 mg se scrie 0,005 g. Nu este indicat ca unele cantități să fie trecute în grame iar altele în submultiplii sau multiplii gramului, aceasta pentru a evita greșelile.

Dacă sînt prescrise un număr întreg de grame după cifra respectivă se trece prescurtarea g sau se pune virgulă urmată de un zero.

În cazul prescrierii mai multor medicamente, virgulele care despart zecimalele sînt așezate pe aceeași verticală.

Lichidele se prescriu de obicei tot în grame, mai rar în ml (la volum). În special la prescripțiile pentru uz intern vehiculul se prescrie pînă la completarea unui anumit volum total deoarece dozarea se face tot prin măsurarea la volum cu lingura sau linguriță de către bolnav.

Lichidele în cantități mici sînt prescrise sub formă de picături. Pentru a atrage atenția numărul de picături este trecut în cifre romane, urmat de prescurtarea *gtt* de la *guttae* (picături) sau *pic* de la picături.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Subscriptio*, este partea care cuprinde o serie de indicații date de medic și se referă la forma farmaceutică care urmează să fie preparată (soluție, suspensie, pulbere, supozitoare etc.), precum și numărul de doze dacă este vorba de un preparat împărțit în doze. Sînt folosite expresii și abrevieri ale unor termeni latini, ca de exemplu: *m* sau *M* de la *misce* (amestecă), *M.f.* de la *misce fiat* (amestecă și fă sau prepară), *M.S.A.* de la *misce secundum arte* (amestecă după artă), după care urmează prescurtarea formei farmaceutice *sol.* de la *solutio* (soluție), *pulv.* de la *pulveres* (pulbere), *supp.* de la *suppozitorium* sau *suppozitoria* (supozitor, supozitoare), *ung.* de la *unguentum* (unguent) etc.

Instrucțiunile (signatura) pentru modul de întrebuințare reprezintă indicații care încep cu prescurtările *D* de la *detur* sau *dentur* (dă) sau *D.S.*, *dentur signetur* (dă cu etichetă).

Alte indicații se pot referi la modul de prezentare al medicamentului *D (da* sau *detur)*, precizează cum trebuie să fie divizat sau ambalat medicamentul. De exemplu: prescurtarea *D. tal. dos.* de la *detur tales dosis*, care înseamnă dă asemenea doze sau *D. ad. cap. amyl.* de la *detur ad capsulae amilaceas* — dă în capsule amilacee (caşete).

În această parte este precizată calea de administrare cu prescurtările *int.* (intern) sau *ext.* (extern) și numărul de doze pentru 24 de ore.

Modul de administrare este indicat totdeauna în limba română pentru a fi cunoscut de bolnav. Aceste îndrumări date bolnavului se trec și pe eticheta care se aplică pe ambalajul preparatului. Indicațiile către bolnav trebuie să cuprindă: cantitatea de medicament care trebuie luată, momentul administrării, intervalul administrării, doza pentru 24 ore și alte elemente utile pentru bolnav.

După formulă se găsește semnătura și parafa medicului și data eliberării.

REGULI PENTRU EFECTUAREA ȘI ELIBERAREA PRESCRIPȚIILOR MEDICALE

În continuare sînt prezentate cîteva indicații de ordin general privind preluarea, efectuarea și eliberarea prescripțiilor medicale.

Citirea prescripțiilor medicale necesită, pe lîngă verificarea dozelor maxime, cercetarea proprietăților fizico-chimice ale componentelor, controlul solubilității sau miscibilității și a compatibilității acestora. După aceea se stabilește modul de preparare și felul de

expediție în funcție de cerințele de conservare. După ce se face prelucrarea și verificarea ordonanței medicale se face taxarea.

Dacă este prescris un medicament care se folosește curent în diferite concentrații, se va elibera medicamentul respectiv cu concentrația cea mai scăzută.

Substanțele mai puțin solubile în vehiculul prescris se dizolvă la cald sau folosind adausul unor substanțe potrivite care favorizează dizolvarea.

Substanțele prescrise se cîntăresc și se iau în lucru în general în ordinea crescătoare a cantității. Uneori se pot face excepții de la această regulă în funcție de anumite necesități cerute de tehnica de preparare a medicamentului respectiv. Determinarea greutății substanțelor se face cu balanțe apropiate cantităților cu care se lucrează. Medicamentele care se prescriu în volume se măsoară în vase gradate.

Formele farmaceutice lichide înscrise în farmacopee, indiferent de dizolvant, se prepară în greutate (g/g). Fac excepție soluțiile injectabile care se prepară la volum, adică se exprimă cantitatea de substanță în grame, iar solventul în volume (g/v).

În vederea determinării dozelor pentru medicamentele lichide farmacopeea indică următoarele mijloace pentru măsurări aproximative: 1 linguriță=5 ml, corespunde la 5 g apă, 6,5 g sirop, 4,5 g ulei, 1 lingură mijlocie (de desert)=10 ml corespunde la 10 g apă, 13 g sirop, 9 g ulei, 1 lingură (de supă)=15 ml corespunde la 15 g apă, 20 g sirop, 13,3 g ulei.

Totdeauna cînd în diferite formule oficinale, formule incluse în formulare diverse sau în rețete se întîlnește cuvîntul „apă“ se lucrează numai cu apă distilată. Farmacopeea face și mențiunea că atunci cînd la o soluție nu este indicat solventul este vorba de apă distilată. Prin apă distilată proaspăt fiartă și răcită se înțelege apa distilată fiartă 3—5 minute, răcită la temperatura normală și folosită imediat. Cînd dizolvantul este alt lichid se precizează (soluție alcoolică de . . . soluție uleioasă de . . .).

Prin alcool fără altă precizare se înțelege alcool etilic concentrat de 95°, iar prin alcool diluat se înțelege alcoolul de 70°.

Medicamentele lichide prescrise în cantități mici sub formă de picături se măsoară numai cu picătorul normal. Cu picătorul normal 20 de picături de apă distilată care cad liber la 20° cîntăresc 1 g ($\pm$0,005 g).

Medicamentele lichide se eliberează totdeauna limpezi, de aceea ele trebuie să se filtreze.

Scanned with OKEN Scanner

În unele cazuri, în rețete, cantitățile unor componente nu sînt precizate (de exemplu proporția de produs vegetal pentru infuzii sau decocții, concentrația unor preparate oficinale ca soluția izotonică de clorură de sodiu etc.). În acest caz se iau în lucru cantitățile prevăzute de farmacopee avînd grije să se noteze pe rețetă cantitățile utilizate.

Executarea unei prescripții trebuie să se facă cu cea mai mare atenție. Substanțele se cîntăresc pe rînd, iar borcanele se așază la locul lor imediat după cîntărire. Astfel nu se va aduce la masa de lucru al doilea borcan decît după ce primul borcan, din care s-a cîntărit, a fost așezat la locul lui. Prepararea unei prescripții nu se întrerupe pînă la terminare. În nici un caz nu este recomandabilă prepararea a două prescripții în același timp.

O problemă importantă în farmacie este transvazarea corectă a substanțelor medicamentoase și a adjuvanților. Această activitate cere o grijă și o atenție deosebită deoarece o transvazare greșită poate avea urmări foarte neplăcute, uneori chiar consecințe grave.

Flacoanele sau borcanele de umplut se curăță cu grijă, se verifică etichetarea, apoi se așază lîngă cele din care urmează să se facă transvazarea, controlîndu-se identitatea etichetării pe ambele vase.

Prescripțiile medicale se execută cu exactitate respectînd toate indicațiile de ordin calitativ sau cantitativ. Este strict interzis să se omită vreuna din substanțele prescrise sau să se aducă vreo schimbare rețetei care ar putea să modifice acțiunea medicamentului. Bineînțeles nu se pot micșora sau mări cantitățile prescrise și nu se pot înlocui componentele prevăzute cu alte substanțe.

Orice modificare adusă rețetei trebuie însă notată în mod obligatoriu pe rețetă. Astfel vor fi menționate cantitățile substanțelor adaugate pentru solubilizare, excipienții folosiți pentru realizarea unor forme farmaceutice (la pilule, supozitoare etc.), substanțele adăugate în scop conservant etc. Toate mențiunile făcute pe rețetă trebuie să fie clare și citețe. Aceste recomandări sînt necesare pentru asigurarea uniformității medicamentului, la eventuale repetări ale prescripției aceasta urmînd să fie preparată în același mod.

Pe rețetă se trece de asemenea în mod amănunțit calculul costului medicamentului în cazul farmaciilor de circuit deschis.

Etichetarea medicamentului trebuie să se facă precis și citeț în conformitate cu indicațiile prevăzute în ordonanța medicală. Etichetarea va cuprinde numărul și adresa farmaciei, data și numele preparatorului.

Scanned with OKEN Scanner

După preparare prescripțiile medicale se trec în registrul respectiv unde se menționează pe lîngă prescripția medicală propriu-zisă, data, numele medicului după care urmează semnătura celui care a preparat medicamentul. Dacă se solicită să se elibereze copii după unele rețete care se reținla farmacie, acestea vor fi scrise citeț și însoțite de ștampila unității.

Recipientele și materialele de ambalaj în care se face expediția trebuie să fie alese în funcție de necesitățile de conservare. Toate medicamentele care se alterează la lumină se eliberează în vase de culoare închisă sau în ambalaje corespunzătoare. Acestea vor fi etichetate cu etichete în care figurează antetul farmaciei și pe care se trece modul de întrebuințare, numărul de înregistrare și data expediției.

Nu este recomandabil să se elibereze medicamentul în sticle folosite în mod curent pentru păstrarea alimentelor și băuturilor pentru a nu se da loc la confuzii (sticle de lapte, de bere, vin, limonadă). De asemenea, este interzis să se întrebuințeze cutii, dopuri de plută, care au mai fost folosite, pentru a evita o eventuală impurificare sau contaminare cu agenți bacterieni.

EFECTELE FORMULĂRII PREPARATELOR FARMACEUTICE ASUPRA ACȚIUNII FARMACODINAMICE

În ultimul timp în studiul medicamentelor se acordă o importanță crescîndă noțiunii de disponibilitate biologică. Această disponibilitate biologică este strîns legată de cunoașterea transformărilor pe care medicamentul le suferă în organism.

Dacă farmacologia este o ramură a biologiei care studiază medicamentele sub toate aspectele iar farmacodinamia este o disciplină care studiază natura acțiunii medicamentului în organism, modalitățile acestei acțiuni sînt explicate de o disciplină relativ nouă — farmacocinetica. Astfel, farmacocinetica studiază medicamentul în funcție de timp și de doza administrată, urmărind în mod cantitativ procesele de absorbție, distribuție, metabolism și eliminare a unui medicament. Evaluarea se face prin stabilirea unor modele farmacocinetice experimentale care pot fi interpretate matematic.

Disponibilitatea biologică a unui medicament nu poate fi însă prevăzută ținînd seama numai de cantitatea de substanță activă

Scanned with OKEN Scanner

dintr-un preparat ci și de modul de formulare și realizare al acestuia. Astfel a apărut necesitatea de a determina influența formei farmaceutice asupra eficacității medicamentelor. O formă farmaceutică trebuie să aibă o viteză de acțiune determinată, previzibilă și în funcție de variabilitatea răspunsului individual. Se profilează și se dezvoltă un nou domeniu de cercetare care urmărește să precizeze influența pe care o are asupra răspunsului terapeutic forma farmaceutică și de asemenea o serie de parametri care țin de individul însuși (vîrsta, sexul, starea de boală, motilitatea intestinală pentru preparatele administrate intern etc.).

Aceste probleme sînt studiate de *biofarmacie* care poate fi definită ca fiind studiul raporturilor dintre proprietățile fizice și chimice ale substanțelor active și ale formelor galenice respective și efectele biologice observate după administrare. Aceasta este latura biofarmaciei, care interesează în primul rînd activitatea farmaceutică.

Pînă nu de mult prepararea unui medicament era înțeleasă aproape exclusiv ca o operație destinată să prezinte un preparat în forma și doza adecvată administrării.

Principalele obiective erau de a obține un preparat care să corespundă din punct de vedere medical (în ceea ce privește calea de administrare și divizarea în doze), de a-l face cît mai apt și mai acceptabil la administrare (corectîndu-i gustul, consistența, aspectul etc.).

Datorită biofarmaciei, producătorul de medicamente a devenit conștient că forma farmaceutică aleasă și modul de realizare al acesteia condiționează în mod substanțial activitatea biologică a preparatelor farmaceutice.

SUBSTANȚA MEDICAMENTOASĂ

O substanță medicamentoasă este definită în farmacopei prin precizarea caracterelor chimice, fizice și uneori biologice prevăzîndu-se totodată și modalitățile folosite pentru a examina și controla aceste caractere. Sînt descrise și limitate impuritățile care sînt prezente în mod inevitabil în orice compus chimic.

Identificarea unei substanțe constă într-o serie de controale care previn înlocuirile din greșeală sau intenționate. Dar este oportun să se sublinieze că uneori sînt suficiente variații mici ale calităților fizico-chimice, aparent secundare, pentru a modifica profund

Scanned with OKEN Scanner

efectele biologice ale unei substanţe pînă acolo încît să o facă să devină un medicament diferit de cel iniţial.

Astfel, o importanţă deosebită o prezintă polimorfismul cristalin, adică capacitatea pe care o au multe substanţe de a cristaliza în două sau mai multe forme cristaline cu aranjament spaţial diferit. Deşi caracterele chimice ale diferitelor specii polimorfe nu variază se produc modificări ale unor proprietăţi, cum este solubilitatea care afectează disponibilitatea substanţei pentru procesele de absorbţie. Multe substanţe solide folosite în farmacie prezintă acest fenomen de polimorfism. Sînt frecvente cazurile în care disponibilitatea biologică este diferită pentru diferitele forme polimorfe (derivaţi steroidici, palmitatul şi stearatul de cloramfenicol, sulfatiazol etc.). Chiar acidul acetilsalicilic se poate prezenta în două forme polimorfe cu viteze de dizolvare diferite. Forma cu viteză redusă de dizolvare administrată pe cale orală poate da concentraţii sanguine inferioare faţă de forma cu viteză crescută de dizolvare. Mai mult decît atît, o formă polimorfă poate trece în alta în timpul recristalizărilor, în timpul proceselor de pulverizare sau chiar în timpul păstrării, fapt care duce la modificarea activităţii farmacologice.

O altă caracteristică fizică a cărei importanţă este tot mai mult subliniată este mărimea particulelor substanţelor. Pentru unele substanţe puţin solubile în apă această mărime condiţionează absorbţia din tubul digestiv şi deci eficacitatea lor terapeutică. Grizeofulvina a fost iniţial aproape abandonată deoarece nu era suficient de activă la om, dar a fost „redescoperită“ cînd s-a stabilit că activitatea sa se măreşte convenabil dacă substanţa este foarte fin pulverizată. Alte exemple similare sînt întîlnite la sulf, prednisolon, medroxiprogesteron, sulfadiazină, palmitat de cloramfenicol etc.

Se ştie de asemenea că mărimea particulelor condiţionează activitatea medicamentelor administrate parenteral sub formă de suspensie (esterii de testosteronă, procainpenicilina etc.). S-a constatat faptul că mărimea particulelor poate influenţa şi tolerabilitatea unui medicament, de exemplu acidul acetilsalicilic divizat foarte fin dă un număr mai mic de hemoragii gastrointestinale decît aceeaşi substanţă administrată sub formă de particule mai mari. Un efect opus a fost observat în cazul nitrofurantoinei care, dacă se administrează sub formă de cristale foarte mici provoacă cu mai multă uşurinţă efecte secundare, cum ar fi ameţeală şi vomismente, în schimb cristalele mari sînt absorbite mai greu, ceea ce a determinat ca mărimea optimă a particulelor să fie stabilită circa 100 microni.

Scanned with OKEN Scanner

Salefiere cu ioni „inerți". Multe substanțe farmacologic active sînt baze (alcaloizii) sau acizi (barbituricele) și pot forma săruri cu anionii sau cationii. Se poate alege fie compusul nesalefiat fie acela salefiat cu ionii inerți, dependent de unele exigențe practice (solubilitate, stabilitate etc.).

Deși în tehnica farmaceutică tradițională se consideră că nu există diferențe în ceea ce privește acțiunea farmacodinamică, s-au demonstrat unele modificări importante ale efectului. Astfel, fenobarbitalul administrat oral ca atare, este absorbit mai lent decît sarea sodică, fenomen care se observă pentru aproape toate barbituricele. Un alt exemplu este polimixina; sulfatul este mai toxic decît metansulfonatul. Probabil că aciditatea sucului gastric produce un precipitat foarte fin și bine dispersat, ceea ce permite o absorbție mai rapidă.

Puritatea. Impuritățile tolerabile variază în funcție de tipul substanței, originea ei și utilizării viitoare. De exemplu, substanțele organice de proveniență sintetică se consideră în general satisfăcătoare dacă impuritățile nu depășesc 0,5—1%. Aceste cantități sînt compatibile în general cu utilizarea terapeutică deoarece variabilitatea răspunsurilor din organism este suficient de amplă pentru a compensa procente așa de mici de impurități. Aceasta rămîne valabilă cînd impuritățile sînt inerte din punct de vedere biologic și cînd nu interferează cu procesele de absorbție.

FORMA FARMACEUTICĂ

În practica farmaceutică se întîmplă destul de rar să se utilizeze substanțele ca atare.

Substanțele medicamentoase sînt transformate într-o formă farmaceutică mai mult sau mai puțin complexă în care adeseori se încorporează și diverse substanțe ajutătoare. Această transformare utilă în principiu poate interfera asupra activității substanței active din cauza excipienților, vehiculului, substanțelor auxiliare, neuniformității, dozării, instabilității substanței sau datorită unei tehnici de preparare neadecvate.

Substanțe auxiliare. Aceste substanțe, folosite în scopuri diferite — ca solvenți, vehicule, emulgatori, antioxidanți, conservanți, coloranți, corectori etc., trebuie să fie lipsite de acțiune biologică, dar nu totdeauna este posibil acest lucru. De aceea este foarte important să se cunoască în profunzime efectele farmacologice și toxicologice ale adjuvanților.

Scanned with OKEN Scanner

Aditivii au fost utilizați și pentru a modifica viteza, modalitatea și locul de absorbție al medicamentului. Acesta este un capitol deosebit de important al biofarmaciei.

Substanțele tensioactive folosite în multe preparate pentru a realiza o formă farmaceutică cît mai corespunzătoare pot favoriza absorbția compușilor activi prin solubilizare sau emulsionare, proces care este analog cu cel fiziologic pe care îl îndeplinesc sărurile biliare care facilitează absorbția intestinală a grăsimilor și altor substanțe emulsionabile. Utilizarea substanțelor tensioactive, a complexanților solvenților hidrofili (polietilenglicolul) trebuie totuși făcută totdeauna cu multă prudență și se va adopta numai în urma unei ample experimentări. Alteori se poate întîmpla ca aceste substanțe în loc să favorizeze, împiedică absorbția principiului activ datorită ușurinței cu care formează complecși.

O importanță specială o prezintă produsele folosite ca vehicule în preparatele dermatologice, acestea avînd un rol primordial în determinarea modului de acțiune al substanțelor medicamentoase încorporate.

Aspectele mai importante biofarmaceutice ale influenței substanțelor auxiliare asupra activității biologice vor fi menționate la fiecare formă farmaceutică în parte.

TEHNICA DE LUCRU

Tehnica adoptată influențează deseori în mod decisiv disponibilitatea biologică a unui medicament. Comprimatele și drajeurile au fost în ultimul timp studiate din acest punct de vedere. Se cunoaște astfel că datorită unor condiții de lucru comprimatele și mai ales drajeurile nu se dezagregă în timp util și deci nu cedează medicamentul. Totuși, nu totdeauna, o bună dezagregare asigură disponibilitatea substanței active, deoarece aceasta poate rămîne aglomerată în particulele care rezultă în urma dezagregării. De aceea se încearcă punerea la punct a unor metode de control mai eficient decît vechile probe de dezagregare pentru a pune în evidență eliberarea reală a substanței din forma farmaceutică în care este încorporată.

Stabilitatea. În mod obișnuit atunci cînd este vorba de instabilitate se poate vorbi de o degradare chimică a substanței active însoțită de o reducere a activității de o modificare a medicamentului care frînează eliberarea principiului activ sau o modificare

Scanned with OKEN Scanner

de așa natură încît alterează unele caracteristici ale medicamentului.

Cu alte cuvinte, survine o reducere a activității sau o modificare a timpului sau a locului de acțiune. O sarcină importantă a formulării și tehnicii de lucru este realizarea unor preparate care își mențin calitățile inițiale un timp mai îndelungat. Aceasta este o problemă deosebit de complexă și de dificilă deoarece trebuie să se țină seama de o serie de factori: temperatură, lumină, umiditate, microorganisme.

Punerea la punct a unui medicament necesită un studiu complex în care tehnica de lucru are rol important.

Progresele biofarmaciei au făcut ca prepararea medicamentelor să devină dificilă, delicată și de mare responsabilitate.

Scanned with OKEN Scanner

OPERAȚII GENERALE

La prepararea formelor farmaceutice se aplică numeroase operații. În acest capitol vor fi prezentate operațiile farmaceutice denumite generale deoarece acestea sînt aplicate la prepararea mai multor grupe de preparate. De altfel aceste operații nu sînt exclusiv farmaceutice, ele fiind întîlnite și în alte numeroase domenii de activitate. În ceea ce privește operațiile care se aplică restrîns la o anumită formă farmaceutică cum sînt sterilizarea, extracția, comprimarea etc., ca și operațiile farmaceutice specifice, cum ar fi modelarea pilulelor sau supozitoarelor, acestea vor fi tratate la capitolul rezervat formei respective.

În continuare vor fi prezentate în ordine: cîntărirea și măsurarea, decantarea, presarea, centrifugarea, filtrarea, evaporarea, distilarea, uscarea, pulverizarea, cernerea, amestecarea.

CÎNTĂRIREA ȘI MĂSURAREA

Între măsurările fizice care interesează prepararea medicamentelor figurează: măsurarea masei (greutății), a volumului, temperaturii și presiunii, determinarea densității, a punctului de topire, a punctului de fierbere, a viscozității, unele proprietăți optice etc. Dintre acestea determinarea greutății și volumului sînt cele mai uzuale. Cîntărirea și măsurarea constituie operațiile cele mai frecvent întîlnite la prepararea medicamentelor atît în faza de obținere cît și pentru dozarea preparatelor.

Prepararea corectă a medicamentelor în farmacie presupune ca o condiție esențială, cunoașterea aspectelor teoretice și practice ale cîntăririi substanțelor medicamentoase. Cel mai adesea dar nu în

Scanned with OKEN Scanner

mod exclusiv, cantităţile de medicamente şi alte materii prime sînt date în grame. În industrie determinarea directă a greutăţii se aplică la materii prime, amestecuri şi preparate galenice, împărţirea şarjelor etc. De aceea nu este întîmplător că emblema profesiunii a fost aleasă adesea balanţa. În general se poate spune că majoritatea operaţiilor farmaceutice sînt precedate de cîntărirea sau măsurarea volumelor substanţelor sau preparatelor luate în lucru.

Măsurarea este o operaţie fizică prin care se determină o mărime necunoscută în raport cu altă mărime luată ca etalon, ambele fiind de aceeaşi natură. De exemplu, greutatea se determină comparativ cu unitatea de măsură „kilogramul" etc. În farmacie se folosesc măsuri şi greutăţi ale sistemului c.g.s. (centimetru, gram, secundă) cu multiplii şi submultiplii acestora.

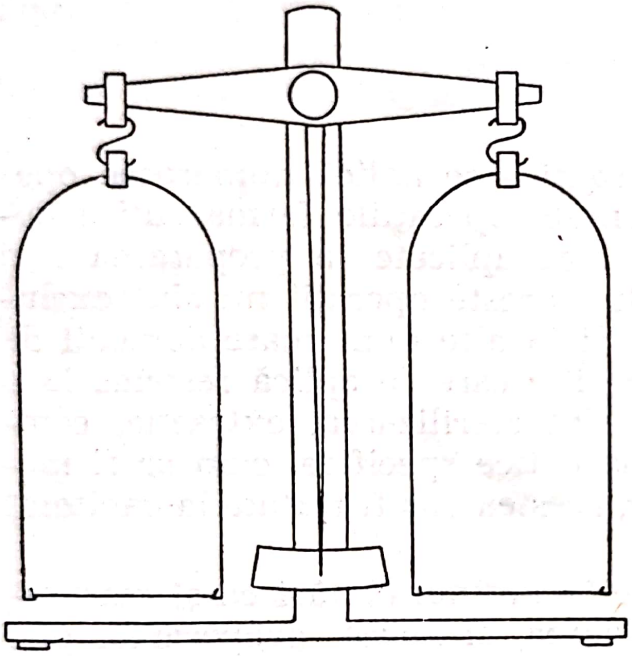


Fig. 1. — Balanţă de receptură.

Cîntărirea este operaţia prin care ce determină greutatea unui corp cu ajutorul balanţei şi a unor greutăţi corespunzătoare sistemului de măsuri şi greutăţi adoptat. Unitatea de măsură pentru greutate în ţara noastră este gramul cu multiplii şi submultiplii săi.

Balanţe. Pentru cîntărire, în farmacie se folosesc balanţe de mînă, balanţe cu coloană şi balanţe cu terezii. În laboratoare se folosesc şi balanţe analitice. Balanţele sînt instrumentele de măsură cele mai importante pentru practica farmaceutică.

Balanţa cu coloană sau balanţa de receptură. Se întrebuinţează pentru cîntăriri între 10—1 000 g. Este formată dintr-o coloană verticală metalică fixată pe o cutie acoperită uneori cu o placă de marmoră, avînd 2 sau 3 sertare. La partea superioară a coloanei este aşezată pe un cuţit o pîrghie metalică formată din două braţe perfect egale, avînd la extremităţi atîrnate pe cuţite două platane egale ca greutate (fig. 1). Unele balanţe au şi un dispozitiv cu care se pot bloca pentru a nu oscila liber, fapt care menajează cuţitele de o frecare inutilă. Cînd balanţele nu au dispozitiv de blocare, se aşază pe unul din platanele balanţei o greutate, tot timpul cînd sînt în repaus.

Scanned with OKEN Scanner

Echilibrul balanței este semnalat de un ac indicator fixat în mijlocul pîrghiei și care pendulează împreună cu acesta în fața unui cadran gradat. Balanța are un echilibru satisfăcător cînd oscilațiile indicatorului sînt uniforme față de centrul cadranului. Echilibrul balanței trebuie verificat înaintea fiecărei cîntăriri.

Balanța cu terezii se compune dintr-un sistem de pîrghii care susțin două platane așezate orizontal. Aceste balanțe au limite de încărcare de la 100 la 5 000 g.

Balanțele speciale de receptură cîntăresc greutăți între 0,5 și 100 g. Ele sînt fie de tipul balanțelor cu coloană, fie de tipul balanței cu terezii (Roberval).

Balanța de mînă sau *cumpănă de mînă*, se întrebuințează pentru cîntărirea medicamentelor în cantități mici, între 0,10—10 g. Se compune dintr-o pîrghie suspendată cu ajutorul unui cuțit într-o furcă metalică terminată cu un inel. La extremitățile pîrghiei sînt atîrnate, cu ajutorul a trei șnururi cîte un platan de celuloid sau de material plastic (fig. 2). Există cumpene de mînă cu greutăți la care determinarea greutății se face punînd pe unul din talere corpul de cîntărit iar pe celălalt greutățile corespunzătoare. Mai adesea cumpenele de mînă sînt prevăzute cu un cursor sau călăreț. Acesta alunecă pe unul din brațele cumpenei care este gradat și indică greutatea. Cumpenele de mînă sînt de diferite mărimi, de obicei avînd limita de încărcare de 0,25, 0,50, 1,50 și 10 g. Cîntărirea se face ținînd cu mîna stîngă inelul cumpenei, în timp ce cu mîna dreaptă se face manevrarea cursorului, încărcarea și descărcarea platanului.

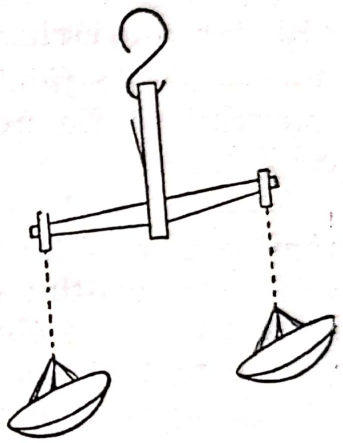


Fig. 2. — Cumpănă de mînă.

Balanțele analitice se întrebuințează mai ales în laboratoare de control pentru cîntăriri foarte exacte, avînd o sensibilitate de ordinul zecimii de miligram. Au o construcție asemănătoare balanțelor cu coloană. Cînd farmacopeea folosește expresia „exact cîntărit", înseamnă că determinarea greutății respective se va face cu balanța analitică. Cantitățile de substanță care se cîntăresc la balanța analitică sînt indicate cu 4 zecimale (0,5000; 0,0500).

După Farmacopeea română ediția a IX-a cantitatea indicată pentru unele determinări este informativă, ceea ce înseamnă că trebuie să se cîntărească exact o cantitate apropiată de cifra indicată. Cînd cantitatea de substanță este indicată cu patru zecimale, însoțită de expresia „exact cîntărită" se înțelege că urmează să se cîntărească exact cantitatea indicată.

Scanned with OKEN Scanner

Prin expresia în prealabil cîntărit (creuzet, cristalizor, filtru, sticlă de ceas) se înțelege că recipientele sau materialele respective s-au cîntărit cu balanța analitică, după ce au fost aduse pînă la greutate constantă. Prin expresia „pînă la greutate constantă" se înțelege că operația de uscare sau calcinare se continuă în condițiile prevăzute pînă cînd două cîntăriri succesive au aceeași valoare sau prezintă o diferență de cel mult 0,0005 g.

Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească o balanță bună sînt următoarele:

— să fie *stabilă*, adică să se încline la adăugarea unei greutăți, iar după ridicarea acesteia să revină la poziția inițială;

— să fie *fidelă*, adică adăugînd un corp în diferite puncte ale talerului să fie necesar de fiecare dată o aceeași greutate pentru echilibrare;

— să fie *dreaptă*, justă sau exactă, ceea ce înseamnă că balanța rămîne în echilibru la adăugarea a două greutăți egale pe platane și echilibrul continuă să se mențină și cînd cele două greutăți sînt schimbate între ele. De asemenea, balanța trebuie să fie în echilibru și cînd platanele sînt goale;

— să fie *sensibilă*, cînd balanța potrivit încărcată și echilibrată se înclină la adăugarea unei greutăți cît mai mici.

Greutăți. Greutățile folosite la cîntărirea medicamentelor trebuie să fie marcate de Direcția generală de metrologie. Acestea sînt construite pe baza unui etalon.

În farmacie greutățile se găsesc în cutii speciale prevăzute cu lăcașuri pentru fiecare greutate, avînd obișnuit următoarele greutăți:

1 bucată a 1 000 grame	1 bucată a 20 grame
1 bucată a 500 grame	2 bucăți a 10 grame
1 bucată a 200 grame	1 bucată a 5 grame
2 bucăți a 100 grame	2 bucăți a 2 grame
1 bucată a 50 grame	1 bucată a 1 gram

Greutățile mai mici de 1 kg se construiesc din bronz, alamă sau aramă, au forma cilindrică și uneori se nichelează. În unele cutii de greutăți există un lăcaș special pentru greutățile mai mici decît un gram. Acestea sînt confecționate din plăci mici de aluminiu și au forme diferite.

Controlul balanțelor și greutăților este reglementat de lege și este executat de Direcția generală de metrologie prin verificări periodice. Aceasta nu scutește pe operator de a verifica precizia instrumentelor de măsurare.

Scanned with OKEN Scanner

Balanţele de receptură sînt fabricate pentru a cîntări o greutate maximă de 1 kg dar ele pot suporta chiar o dată şi jumătate a sarcinii maxime. Cu toate acestea este necesar ca în mod practic să se respecte limita de încărcare.

O balanţă corespunzătoare trebuie să aibă coloana în poziţie verticală, braţul şi talerele trebuie să balanseze liber fără frecare iar acul indicator să oscileze în aceeaşi măsură la dreapta şi la stînga punctului 0. Controlul balanţei constă în verificarea justeţei poziţiei de echilibru şi a sensibilităţii.

Pentru a verifica justeţea balanţei se stabileşte echilibrul balanţei neîncărcate, apoi al balanţei încărcate cu cîte 100 g şi respectiv 1 000 g în fiecare platan. Se observă oscilaţiile balanţei şi poziţia în care se opreşte acul indicator. Poziţiile de echilibru succesive pentru aceeaşi încărcătură pot avea o abatere între ele de cel mult 1/4 dintr-o gradaţie a scării de 0,5 mm.

Sensibilitatea se încearcă adăugînd pe unul din talerele balanţei aflate în echilibru o greutate pentru ca acul indicator să se deplaseze cu o diviziune a scării (2 mm) de la poziţia de echilibru. Balanţa este cu atît mai sensibilă cu cît mai mică va fi greutatea folosită în acest scop. Sensibilitatea se poate determina cu balanţa neîncărcată, cu balanţa încărcată cu 1/10 din sarcina maximă sau încărcată la limita de încărcare. Astfel, pentru o balanţă cu limita de încărcare maximă de 1 kg greutatea minimă pentru a deplasa acul indicator cu cel puţin o gradaţie (2 mm) va fi: maximum 50 mg cînd este în echilibru fără greutăţi, cel mult 100 mg la încărcare de cîte 100 g pe fiecare taler şi maximum 300 mg la încărcarea maximă. După un timp de uzură această sensibilitate poate scădea la jumătate fără ca precizia de cîntărire cerută să sufere în mod practic.

Controlul balanţelor de mînă se face în mod asemănător. Pentru ca o balanţă să se păstreze în bune condiţii trebuie respectate următoarele reguli:

— să fie ferită de variaţii mari de temperatură şi umiditate;

— pîrghiile să fie şterse de praf cu o cîrpă moale;

— cuţitele şi lăcaşul acestora să fie protejate de acţiuni mecanice blocînd balanţa în stare de repaus şi avînd grijă să nu fie depăşită limita de încărcare;

— cuţitele se şterg cu o cîrpă moale curată şi uscată sau cu o pensulă moale uscată, iar coloanele nichelate se şterg cu carbonat de calciu şi stearină;

— cumpenele de mînă se păstrează în cutii de carton sau suspendate într-un cui.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a se realiza o cîntărire precisă și sigură este nevoie de o anumită experiență. Un operator experimentat poate să remarce cu destulă ușurință orice defecțiune a balanței cu care lucrează.

Cîntărirea trebuie executată cu cea mai mare atenție. O cîntărire greșită poate să ducă la urmări serioase, uneori de-a dreptul primejdioase datorită modificărilor dozelor de medicamente.

REGULI PRACTICE PENTRU CÎNTĂRIRE

Toate preparatele medicamentoase se măsoară în greutate, cu excepția soluțiilor injectabile.

La cîntărire trebuie să se țină seama de următoarele norme:

— în determinările ce se fac conform farmacopeei se vor folosi numai balanțe în prealabil verificate de Direcția generală de metrologie;

— dacă nu există indicații speciale cîntăririle se fac cu o precizie de 0,01 g;

— expresia „exact cîntărit" sau „se cîntărește exact" înseamnă cîntărirea la balanța analitică;

— substanțele prescrise în părți (expresie prescurtată cu litera p) vor fi cîntărite o parte corespunzînd la 1 g;

— să se aleagă balanța potrivită, adică să se folosească cea mai mică balanță care suportă greutatea respectivă de cîntărire. Astfel, nu se recomandă cîntărirea unor cantități mici de substanțe cu balanțe care au limite de cîntărire mare, deoarece precizia este scăzută. În același timp însă se va evita supraîncărcarea balanței prin depășirea limitei de încărcare, deoarece astfel se produce defectarea balanței. Cantitățile mici de substanțe active (sub 5 centigrame) nu se pot cîntări exact cu balanțele folosite curent în farmacie, de aceea se vor folosi pulberile titrate;

— se va verifica balanța înainte de cîntărire lăsînd-o să oscileze liber, după ce a fost așezată în echilibru. În caz că balanța nu stă în echilibru se vor regla piulițele de pe extremitățile brațelor; la cumpenele de mînă se lipește uneori o bucată de leucoplast pe fundul platanului mai ușor dar o astfel de soluție nu este recomandabilă deoarece balanța pierde din exactitate;

— cîntărirea substanțelor solide se face prin așezarea lor pe o foaie de hîrtie de preferință cerată. Se înțelege că și pe celălalt platan se pune o hîrtie de aceeași greutate. Substanța va fi adusă pe hîrtie cu ajutorul unei linguriță de metal sau os;

Scanned with OKEN Scanner

— lichidele se cîntăresc în flacoane sau dacă lichidul respectiv trebuie transvazat operația se face în capsule de porțelan sau patentule emailate. Tara vasului în care se face cîntărirea se face de obicei cu alice de plumb. După adăugarea greutăților marcate necesare se toarnă lichidul de cîntărit cu atenție, pentru e evita murdărirea sticlei și a balanței. Sticla din care se toarnă se ține astfel încît scurgerea să se facă pe partea opusă etichetei spre a feri eticheta de murdărire prin prelingerea ultimei picături;

— dopul borcanului, sau sticlei cu care se lucrează se așază în timpul cîntăririi cu vîrful în sus pentru ca partea sa interioară să nu vină în contact cu masa;

— substanțele vîscoase se cîntăresc în capsule de porțelan de mărime potrivită de unde pot fi ușor scurse. Substanțele moi se pot cîntări și pe bucăți de hîrtie cerată avînd grijă să nu se murdărească platanul balanței.

MĂSURAREA MEDICAMENTELOR

A măsura un medicament înseamnă a-i determina volumul în raport cu unitatea de măsură adoptată, litrul cu multiplii și submultiplii lui. Măsurarea în volume se aplică la prepararea soluțiilor injectabile și a reactivilor.

Operația de măsurare a lichidelor se face cu ajutorul unor vase gradate care au puncte de reper determinate, corespunzînd fiecare unui anumit volum. Vasele utilizate pentru măsurarea volumelor sînt gradate la temperatura de 15 sau 20°. Cel mai des întrebuințate sînt mensurile, cilindrii gradați, baloanele gradate, pipetele și biuretele.

Mensurile sînt confecționate din porțelan, tablă smălțuită și mai rar din sticlă. Ele au formă cilindrică sau de trunchi de con și sînt marcate la interior de jos în sus cu numărul de cc corespunzători înălțimilor respective. Mai des întrebuințate sînt mensurile de 100, 250, 500, 1 000 și 2 000 cc.

Întrebuințarea mensurilor este recomandată numai în cazurile cînd se lucrează cu cantități mari de lichid. Aceasta deoarece măsurarea cu ajutorul lor nu este destul de precisă.

Cilindrii gradați sînt fabricați din sticlă, avînd o formă de cilindri cu diametrul mic față de înălțime. Măsurarea lichidelor cu cilindri este mai exactă decît cea cu mensurile. Se folosesc cilindri de 10, 50, 100, 250, 500, 1 000 și 2 000 cc. Cilindrii gradați cu dop se deosebesc față de cilindrii obișnuiți prin faptul că partea superioară este îngustată și formează un gît care este astupat cu un dop de sticlă. Se folosesc în operațiile în care lichidele măsurate trebuie agitate.

Scanned with OKEN Scanner

Baloane gradate (cotate, jojate), sînt fabricate din sticlă, avînd un gît lung și îngust pe care se află un semn care marchează capacitatea exactă a balonului. Această capacitate este menționată prin cifre gravate pe balon indicîndu-se și temperatura la care au fost etalonate. Baloanele cotate permit o măsurare exactă a volumelor de lichid. Se folosesc baloane de 50, 100, 250, 500, 1 000 și 2 000 cc.

Pipete. Pipetele se întrebuințează la măsurarea volumelor mici de lichid. Ele pot fi de două feluri: pipete cu bulă sau pipete biurete. Pipetele pot fi cu scurgere totală sau scurgere limitată. Se întrebuințează pipete de 1, 2, 5, 10, 25 și 50 cc.

Biuretele sînt tuburi de sticlă gradate, terminate cu un robinet sau un alt dispozitiv de scurgere reglabilă, prevăzute sau nu cu o dungă colorată de-a lungul tubului, opusă gradațiilor.

Biuretele și pipetele permit măsurarea volumetrică în mililitri a medicamentelor lichide.

Biuretele farmaceutice sînt formate dintr-un corp de evacuare cu robinet de sticlă. Acestea sînt mai avantajoase decît cele cu clemă metalică, fiind ușor de manipulat.

Capacitatea biuretelor farmaceutice este de 10, 25, 50, 100 și 200 ml. Alegerea unei biurete de o anumită mărime depinde de volumul de lichid care urmează a fi determinat. Lungimea acestor biurete este aceeași pentru toate mărimile, diametrul fiind diferit. Menținînd o lungime standard se realizează o amplasare simetrică pe stative care sînt de obicei circulare și turnante; în același timp operatorul poate urmări cu ușurință toate diviziunile.

Punctul 0 al biuretelor și pipetelor farmaceutice este plasat la bază lîngă robinet spre deosebire de celelalte biurete al căror punct 0 se află la partea superioară. Lichidul este introdus pînă în dreptul diviziunii corespunzătoare volumului care se determină și după aceea este evacuat pînă la golirea completă a biuretei. Nu se admite măsurarea volumelor prin evacuarea cantității de lichid dintre 2 diviziuni deoarece prin aceasta se poate mări doza de medicament măsurată. Astfel, aducînd dintr-o biuretă un volum de lichid greșit măsurat peste un alt medicament deja măsurat, se ajunge la rebuturi. Evacuarea completă a biuretei are avantajul că înlătură fixarea a două meniscuri ceea ce ușurează operația.

Toate vasele de măsurat trebuie bine curățate înainte de a fi folosite. Acestea pot fi spălate cu apă, sau mai bine cu apă caldă și săpun, acetonă, alcool sau eter după care se spală din nou cu apă. Un mijloc de verificare al acestei operații este clătirea vasului respectiv cu apă cînd pereții trebuie să se umecteze uniform.

Scanned with OKEN Scanner

REGULI PRACTICE PENTRU MĂSURAREA VOLUMELOR

Pentru a nu se face erori la citirea înălțimii coloanei de lichid, meniscul va fi privit în prelungirea liniei orizontale ce atinge tangențial partea inferioară a meniscului.

Pentru măsurarea lichidelor se vor lua vase corespunzătoare. Astfel se va utiliza vasul cel mai mic corespunzător volumului dat.

Măsurătorile trebuie să se facă la temperatura la care au fost gradate vasele respective (15—20°). Lichidele care au o temperatură diferită de cea normală se pot măsura cu aceleași vase urmînd să se facă corecția de volum. Dacă la executarea unei perscripții medicale se cere completare acu lichid la un anumit volum operația se face într-un vas gradat deoarece sticlele medicinale sînt de obicei mai mari decît volumul indicat.

Măsurarea în picături. Lichidele care se prescriu în doze mici se măsoară în picături. Acest mod de măsurare este aplicat atît la prepararea medicamentelor lichide cît și la dozarea unor soluții de uz intern sau extern. Problema va fi tratată la capitolul soluții.

DECANTAREA

Decantarea este operația mecanică care constă în separarea lichidului de particulele solide, dintr-o suspensie sedimentată.

Decantarea se aplică obișnuit pentru spălarea unui precipitat sau ca operație preliminară filtrării, pentru separarea lichidului extractiv de drog, în cazul soluțiilor extractive apoase ca și la separarea a două lichide nemiscibile. Lichidul decantat poate fi înlăturat sau păstrat după cum materia primă care interesează se găsește în precipitat sau în fază lichidă.

Decantarea se poate efectua cu ajutorul pipetelor, sifoanelor, pîlniilor de separare, sau cu ajutorul vaselor speciale de decantare. În industrie se folosesc decantoare de metal de formă cilindrică, cu baza conică și prevăzute cu robinet.

PRESAREA

Presarea sau *stoarcerea* este operația mecanică cu ajutorul căreia se realizează separarea unui lichid dintr-o substanță moale sau solidă. Presarea constituie operația principală folosită la prepa-

Scanned with OKEN Scanner

rarea sucurilor vegetale apoase sau uleioase sau poate fi o operație secundară care permite recuperarea lichidelor extractive.

Presarea poate fi efectuată:

a) Cu ajutorul unei bucăți de pînză sau tifon în care se introduce materialul pentru presat și care este supus unei stoarceri prelungite. Se aplică la separarea drogului vegetal, în macerate, infuzii, decocturi.

b) Cu ajutorul preselor. Presele pot fi de diferite modele, pot funcționa la rece sau la cald, la presiune normală sau la presiune ridicată (presa hidraulică).

CENTRIFUGAREA

Centrifugarea este operația folosită de asemenea în scopul separării lichidelor de solide. Cel mai adesea se folosește pentru separarea precipitatelor în suspensie din sînul lichidelor. Operația de centrifugare are loc datorită acțiunii forței centrifuge asupra extremităților sau pe pereții recipientului supus rotației cînd se realizează o sedimentare grăbită.

Randamentul este dependent de diferențele de densitate dintre două sau mai multe faze și poate fi exprimat prin legea lui Stokes. Separarea particulelor dintr-o suspensie, prin centrifugare este în realitate o sedimentare grăbită, prin însumarea forței centrifuge la forța gravitației.

Centrifugele pot fi de decantare sau de separare care separă în interiorul lichidului particulele în suspensie după mărime și greutatea specifică și centrifuge de filtrare care separă lichidul de particulele solide prin intermediul unui material filtrant. Pentru separarea lichidelor de densitate diferită se folosesc centrifuge verticale numite turbocentrifuge, iar pentru separarea dispersiilor coloidale se folosesc ultracentrifuge care pot atinge 60 000 turații/minut.

După modul de funcționare centrifugele pot fi: centrifuge cu funcționare discontinuă și centrifuge cu funcționare continuă. Primele necesită oprirea și descărcarea tobei cînd aceasta s-a umplut cu sediment în timp ce la centrifugele cu funcționare continuă această operație se execută mecanic și continuu fără oprirea centrifugei.

Centrifugele sînt construite din materiale foarte rezistente. Încărcarea fiolelor la centrifugele mici se face așezînd fiolele opuse două cîte două după o prealabilă cîntărire astfel încît să se echilibreze aparatul. Punerea în mișcare se face treptat evitînd o mișcare

Scanned with OKEN Scanner

prea accelerată de la început. Oprirea se face în funcție de natura sedimentului luînd unele precauții dacă diferența de densitate între faze este redusă.

FILTRAREA

Filtrarea este operația care însoțește aproape totdeauna prepararea soluțiilor medicamentoase. În farmacie prin filtrare se urmărește mai ales obținerea unor soluții omogene lipsite de impurități mecanice, optic transparente.

Filtrarea este deci operația de separare a unei faze lichide de o fază solidă, dintr-un amestec eterogen solid-lichid (suspensie) prin reținerea particulelor solide pe suprafața unui material filtrant care permite numai trecerea fazei lichide. Lichidul care a trecut prin filtru se numește *filtrat*.

O particularitate a oricărui material filtrant este existența unor pori care străbat întreaga lui grosime și care permit trecerea lichidului, dar reține particulele în suspensie care au dimensiuni mai mari decît secțiunea transversală a porilor în părțile lor cele mai înguste. În tot timpul filtrării filtrul trebuie să rămînă nemodificat.

În general reținerea particulelor solide este rezultatul a două fenomene: strecurare și adsorbție.

Strecurarea este procesul mecanic care constă în reținerea pe rețeaua filtrantă a particulelor cu dimensiuni mai mari decît porii filtrului. Prin acumularea particulelor solide pe materialul filtrant se poate forma după un anumit timp un strat care micșorează viteza de scurgere a lichidului filtrat.

Adsorbția este un fenomen fizic care se întîlnește uneori în procesul de filtrare. Astfel, în canaliculele rețelei poroase sînt reținute particulele solide a căror dimensiune este inferioară porilor filtrului.

Procesul de filtrare este influențat de o serie de factori: dimensiunile și forma particulelor, suprafața, grosimea, dimensiunile și forma porilor filtrului, diferența de presiune pe cele două fețe ale filtrului, vîscozitatea lichidului.

Natura fazei solide joacă un rol important, dar nu hotărîtor. Este necesar să se cunoască mărimea și proprietățile particulelor. Astfel, suspensiile formate din particule mai mari se filtrează mai repede. Cît privește forma particulelor, cele care au formă sferică se filtrează mai ușor decît cele aciculare sau discoidale, acestea din urmă putînd încetini debitul de filtrare prin depunerea și acoperirea porilor filtrului. Particule mici, coloidale se filtrează de asemenea

Scanned with OKEN Scanner

mai greu ele favorizînd procese de colmatare, de obstruare a porilor, formarea de straturi impermeabile.

Colmatarea constă în astuparea porilor filtrului datorită unor particule coloidale vîscoase și tixotrope aflate în lichidul filtrat.

Particulele care se lasă udate de lichid se vor separa mai greu decît cele liofobe. În cazul particulelor hidrofile apar forțe de atracție crescute între particule și suprafața filtrantă. Particulele vor forma o masă continuă care va încetini sau chiar va opri filtrarea.

În cazul suspensiilor care conțin particule mai mari și mai mici (pînă la dimensiuni coloidale), acestea din urmă vor fi oprite în porii sinuoși ai filtrului în timp ce particulele mai mari se vor depune pe suprafața filtrantă. Procesul de filtrare va încetini, dar nu se va opri datorită apariției de forțe electrostatice mai mari care vor activa procesul de adsorbție.

Dimensiunea medie și forma porilor filtrului depinde de dimensiunile și forma elementelor din care este confecționat. Cu cît acestea vor fi mai mari cu atît mai mare va fi dimensiunea medie a porilor, iar forma porilor va fi cu atît mai uniformă cu cît forma elementelor este mai regulată.

În timpul filtrării poate avea loc o deformare și o deplasare a elementelor care compun filtrul ceea ce duce la micșorarea și modificarea formei porilor (filtrarea prin vată, țesături).

Plăcile ceramice și pulberea de sticlă aglomerată sînt necompresibile.

Calitatea filtrelor este determinată de doi factori importanți: porozitatea și debitul de filtrare.

Porozitatea unei suprafețe filtrante este reprezentată de diametrul mediu al secțiunii cilindrice a porilor și dă indicații aproximative asupra puterii de reținere a filtrului.

Debitul de filtrare este reprezentat prin capacitatea filtrului de a lăsa să treacă o anumită cantitate de lichid în unitatea de timp și se exprimă în mililitri pe minut.

Teoretic se poate calcula prin formula lui Poiseuille:

$$V = S \frac{r^4 (p - P)}{8 \cdot \eta L}$$

în care:

r = raza medie a porilor;
V = debitul filtrului, în ml/min.;
S = suprafața filtrului;
$(p—P)$ = diferența de presiune între fața internă și cea externă a filtrului;
η = vîscozitatea;
L = grosimea filtrului exprimată prin lungimea capilarelor.

Scanned with OKEN Scanner

Din formulă rezultă că debitul de filtrare este direct proporțional cu suprafața filtrantă cu porozitatea medie la puterea a patra și invers proporțional cu vîscozitatea lichidului și grosimea filtrului. În practică trebuie să se țină seama de acești factori. Astfel, suprafața de filtrare poate fi mărită, dînd forme convenabile filtrului, forma conică la filtrul de hîrtie, gluga lui Hipocrat, sau suprafețe plane de dimensiuni mari și numeroase ca la filtrul presă.

Raza porilor poate fi modificată cel mai puțin. De obicei, pentru a se realiza o filtrare cît mai bună se aleg filtre cu raza porilor mult mai mică decît dimensiunile particulelor. Totuși, așa cum s-a văzut în unele cazuri, particule mai fine decît mărimea porilor materialului filtrant sînt separate din lichid datorită adeziunii și adsorbției particulelor în porii filtrului.

Diferența presiunilor pe cele două suprafețe ale filtrului este influențată în cazul filtrării la vid, în filtrele presă sau cele centrifugale.

Grosimea stratului filtrant poate influența creșterea debitului de filtrare, folosind materiale filtrante subțiri, cum este hîrtia de filtru. Modificarea acestui factor trebuie urmărită cu atenție pentru că, în cazul unor filtre prea subțiri, rezistența mecanică scade, ceea ce duce la ruperea lor.

Coeficientul de vîscozitate poate fi micșorat prin încălzire, așa cum se întîmplă în cazul filtrării lichidelor vîscoase (uleiuri, siropuri) care se filtrează la cald.

Suprafața filtrantă. Tehnica filtrării comportă alegerea unei rețele (membrane filtrante) și a unui dispozitiv de filtrare (suport).

În general o membrană filtrantă trebuie să îndeplinească o serie de condiții:

— să rețină particulele în suspensie;

— să aibă rezistență mecanică (să nu se rupă sau să nu se fisureze în timpul filtrării);

— să fie rezistentă chimic (să nu influențeze filtratul);

— să realizeze filtrări cu debit continuu;

— să fie economică și să se poată procura ușor.

Membranele filtrante se clasifică în flexibile: metalice și nemetalice și neflexibile: rigide și nerigide.

Membranele filtrante flexibile metalice sînt confecționate din site din oțel inoxidabil, cupru, aluminiu, argint sau din foi de tablă perforată. Se folosesc mai rar și mai ales în industrie pentru separa-

Scanned with OKEN Scanner

rea particulelor mari sau servesc ca suport pentru țesături filtrante nemetalice. Sînt recomandate pentru filtrarea lichidelor agresive sau pentru filtrarea la temperaturi ridicate.

Membrane filtrante flexibile nemetalice sînt de natură foarte variată și sînt constituite din fibre de celuloză, lînă, asbest, materiale plastice sau vîscoase.

Cele mai folosite sînt fibrele de celuloză obținute din bumbac, deșeuri din textile sau din diverse țesături. Se prezintă sub formă de pînză țesută sau sub formă de pulpă de celuloză presată din care se pot obține și discuri filtrante.

Membranele filtrante flexibile permit reținerea particulelor fine; fiind puțin sensibile la acțiunea căldurii pot fi sterilizate cu ajutorul vaporilor de apă. Cu ajutorul lor se pot filtra fie solvenții polari, fie solvenții nepolari.

Fibrele din asbest furnizează membrane filtrante foarte compacte. Sînt constituite din silicat de magneziu, se folosesc singure sau amestecate cu celuloză. Fibrele de asbest permit reținerea particulelor foarte fine. Fiind rezistente la temperaturi ridicate pot fi sterilizate cu vapori de apă la 120° și permit filtrarea atît a lichidelor polare cît și nepolare. Prezintă dezavantajul că pot ceda particule care sînt antrenate și nu sînt absolut inerte din punct de vedere chimic putînd ceda mici cantități de substanțe alcaline. Au rezistența mecanică scăzută.

Fibrele de sticlă de diferite diametre prin presare dau membrane filtrante compacte. Acestea au o rezistență mică la uzură datorită lipsei de plasticitate.

Țesăturile din bumbac se caracterizează prin grosime (greutate pe unitate de suprafață), gradul de răsucire al fibrelor, numărul de fire (urzeală și bătătură) pe unitatea de suprafață. Au o largă utilizare în practică fiind practice și economice. Nu rezistă în mediu acid.

Țesături din bumbac nitrate sînt rezistente la acțiunea acidului sulfuric, azotic, clorhidric, soluții de hiposulfit, clorură de zinc.

Țesăturile din lînă sînt constituite din diferite tipuri de postav, flanelă, pîslă. Sînt mai rezistente la acțiunea soluțiilor de acizi și săruri acide decît țesăturile de bumbac.

Țesături de mătase reține bine particulele solide și au rezistență mecanică mare. Sînt atacate mai ușor de alcali decît de acizi. Fiind relativ scumpe au fost înlocuite cu materialele sintetice.

Țesături din in și iută sînt rezistente, dar se folosesc din ce în ce mai rar fiind înlocuite cu materialele sintetice.

Membrane din materiale sintetice sînt superioare materialelor textile naturale. Sînt foarte rezistente, permit realizarea de rețele foarte strînse și asigură o filtrare destul de fină.

Scanned with OKEN Scanner

Țesăturile din policlorură de vinil rezistă la acțiunea acizilor, sărurilor, uleiurilor minerale. Se folosesc la temperaturi relativ scăzute (pînă la 60°). Sînt atacate de substanțe oxidante, soluții concentrate de baze.

Țesăturile poliamidice sînt rezistente atît în stare uscată cît și în stare umedă. Au inerție chimică putînd constitui medii filtrante pentru baze chiar la temperaturi ridicate (100°) și pentru acizi diluați.

Țesăturile din terilen, dacron, lapsan au rezistență mare la căldură precum și la acțiunea oxidanților și acizilor.

Membrane filtrante neflexibile. Se confecționează sub formă de discuri, plăci sau cartușe din material dur prin presare ca atare sau în prezența unui liant. În funcție de dimensiunile materialului inițial și a presiunii exercitate se pot obține membrane filtrante cu porozități diferite. Au o durată mare de funcționare și rezistă foarte bine la acțiunea lichidelor agresive. Nu se deformează sub influența lichidelor de filtrat și posedă selectivitate și un debit constant. Au ca substrat chimic fie caolinul care stă la baza filtrului Chamberland, fie siliciul care constituie baza filtrului Berkefeld.

Bujii Chamberland se obțin prin calcinarea unei suspensii de caolin în apă în prezența unor materii organice volatilizabile, se prezintă ca un material ceramic poros al cărui grad de porozitate variază cu modul de calcinare și este situat în jurul a cîtorva microni. Sînt rezistente la căldură și se pot steriliza cu vapori de apă în autoclavă și chiar prin căldură uscată.

Filtre Berkefeld. Au forma cilindrică și se obțin prin calcinarea unei suspensii de siliciu. Se prezintă ca o masă poroasă constituită dintr-o rețea încărcată negativ și de aceea foarte absorbantă. Foarte rezistente la căldură pot fi sterilizate prin căldură uscată.

Filtre din sticlă sinterizată. Rezultă din sudura parțială a particulelor de sticlă în timpul încălzirii la temperatură înaltă a unei mase vitroase într-un mediu organic complex. Porozitatea este determinată de calibrul particulelor. Există 7 grade de porozitate numerotate de la 00 la 5. Porozitatea corespunzătoare numărului 00 este cea mai mare. Numărul 3 este folosit curent în filtrarea simplă. Numărul 4 și 5 constituie rețelele cele mai dese.

Ca materiale filtrante în farmacii se folosește mai ales tifonul, vata, hîrtia de filtru, țesăturile.

Tifonul. Se folosește mai rar pentru filtrarea propriu-zisă, mai mult ca suport pentru a asigura rezistența filtrului și mai ales la separarea dintr-un lichid a fragmentelor mai mari (infuzii, decocturi).

Scanned with OKEN Scanner

Înainte de folosire tifonul se spală cu multă apă pentru îndepărtarea substanţelor de apretaj (amidon).

Vata. Se foloseşte vata hidrofilă care trebuie să fie de culoare albă, fără miros, bine cardată (firele aranjate paralel), care nu conţin substanţe solubile sau grase.

Filtrele de vată se îmbibă eventual cu apă înainte de a începe filtrarea. Filtrarea prin vată are avantajul că este rapidă, face să se piardă mai puţin lichid, comparativ cu filtrarea prin hîrtie de filtru, şi dă soluţii clare. Este indicată pentru filtrarea cantităţilor mici de lichid.

În practică se foloseşte metoda de filtrare simultană prin vată şi hîrtie de filtru, care dă lichide clare.

Hîrtia de filtru. Este o hîrtie de celuloză neîncleiată şi reprezintă materialul cel mai mult folosit la filtrarea în farmacie. Hîrtia de filtru trebuie să fie omogenă, cu grosimea uniformă, lipsită de substanţe minerale solubile şi cu o bună rezistenţă la rupere. Rezistenţa mecanică a hîrtiei de filtru se poate mări prin pergaminare, metodă care constă în tratarea hîrtiei cu acid azotic şi apoi cu amoniac, spălare şi uscare. Hîrtia pergaminată are şi o rezistenţă chimică mai bună faţă de acizi sau baze tari.

Hîrtia de filtru se găseşte sub două forme: cantitativă şi calitativă. Hîrtia de filtru cantitativă se foloseşte mai mult în chimia analitică. Se prezintă sub formă de rondele şi sînt confecţionate în două sorturi:

— cu bandă albastră pentru filtrarea lichidelor alcaline;

— cu bandă roşie pentru cele acide.

Hîrtia de filtru poate fi folosită şi pentru filtrări bacteriene. În acest caz pe cutiile în care sînt ambalate se găsesc numere care indică mărimea porilor: nr. 0=230 microni, nr. 1=90—150 microni; nr. 2=40—90 microni şi nr. 3=15—30 microni.

Avînd un debit de filtrare redus se folosesc numai la filtrarea unor cantităţi mici de soluţie.

Din hîrtie de filtru se pot confecţiona filtre simple sau plisate.

Filtru simplu rezultă împăturind hîrtia de filtru în patru şi tăind marginile pentru a forma un con care se aşază în conul pîlniei (fig. 3 *a*). Filtrul plisat (cutat) se obţine îndoind hîrtia de un anumit număr de ori, în mod alternativ, pînă cînd se va forma un con a cărui suprafaţă prezintă cute îndoite, alternativ înafară şi înăuntru (fig. 3 *b*). Filtrele simple au un debit de filtrare mai mic şi se folosesc mai ales pentru separarea precipitatului dintr-o suspensie.

Filtrele plisate au o suprafaţă filtrantă dublă faţă de cele simple şi permit de aceea o filtrare mai rapidă.

Scanned with OKEN Scanner

Se întrebuinţează la filtrarea cantităţilor mari de soluţii, cînd precipitatul nu interesează.

Filtrul se taie puţin mai mic decît pîlnia, pentru a evita scurgerea prin capilaritate a lichidului pe dinafară. Înainte de începerea filtrării, filtrul se umectează în prealabil cu lichidul filtrat sau cu

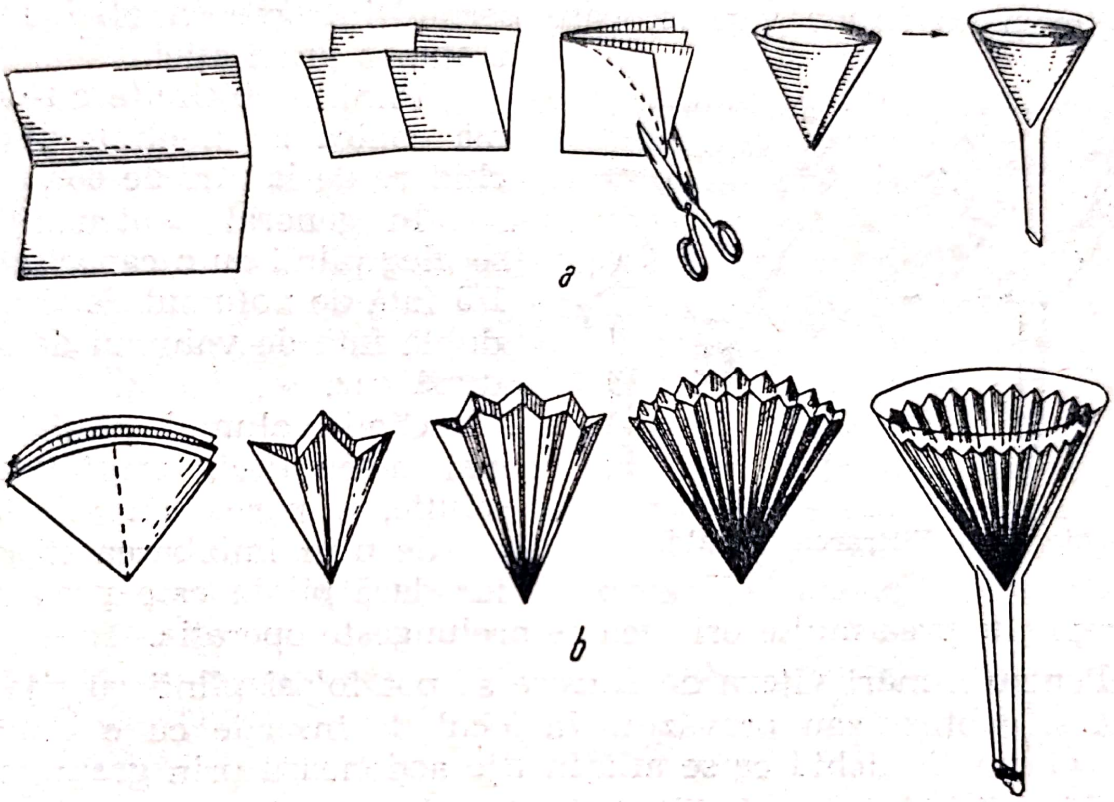


Fig. 3. — Filtrarea prin hîrtia de filtru:
a) — confecţionarea filtrului simplu; b — confecţionarea filtrului plisat.

un solvent apropiat (alcool de aceeaşi concentraţie pentru tincturi, apă pentru soluţii apoase).

Pentru filtrarea cantităţilor mari de lichid a căror filtrare prin hîrtia de filtru necesită mult timp, se utilizează ca material filtrant ţesăturile de lînă, in. Gluga lui Hipocrat este un filtru dintr-o ţesătură de lînă sau bumbac, de formă conică, fixată de un cadru de lemn sau un cerc metalic. La extremitatea inferioară şi înăuntru este prins un şnur care permite ridicarea fundului cînd filtrarea se încetineşte datorită îmbibării cu particulele separate. Astfel este posibilă filtrarea unei mari cantităţi de lichid prin partea superioară a filtrului care nu este îmbibată. Ţesăturile permit filtrări satisfăcătoare, deoarece ele constituie un suport pentru particulele în suspensie care le înfundă porii, formînd împreună filtrul propriu-zis.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea primele părți din lichidul filtrat nu sînt clare, fiind necesară readucerea lor în filtru pînă cînd soluția trece perfect clară. Filtrele din țesături se folosesc pentru filtrarea cantităților mari de lichide și în special a acelora care au o vîscozitate mare (siropuri, uleiuri, soluții care conțin mucilagii).

Pîlnii. Sînt suporturi pentru filtrare constituite din materiale diferite și au forme variate, care permit filtrarea în oficină prin acțiunea gravitației.

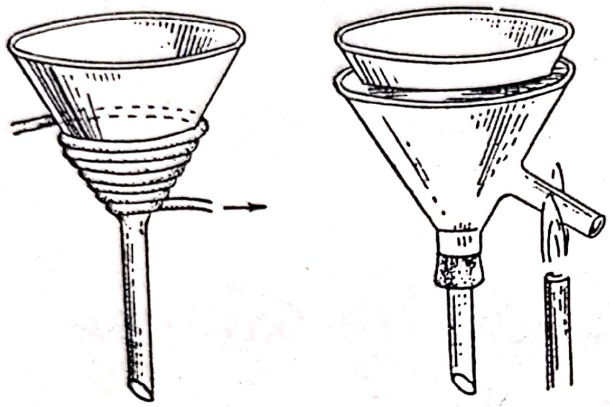


Fig. 4. — Filtrarea la cald.

Pîlniile obișnuite au o formă conică cu unghiul de deschidere de la vîrf de 60°.

În general pentru filtrare se aleg pîlnii cu o capacitate de 1/5 față de volumul de lichid și dublă față de volumul de solid, după caz.

Cînd volumul pîlniei este mai mare decît cantitatea de soluție, o parte din soluție se pierde prin îmbibarea filtrului, iar dacă pîlnia este prea mică, se umple de prea multe ori ceea ce prelungește operația.

Pentru a mări viteza de filtrare se pot folosi pîlnii cu tija mai lungă și subțire, sau prevăzute la locul de inserție cu o gîtuitură cînd coloana de lichid ce se află în tije acționează prin greutatea ei, absorbind lichidul de sub filtru și micșorînd presiunea.

Pentru mărirea debitului de filtrare se pot folosi de asemenea pîlnii cu pereții interiori striați sau spiralați și chiar pîlnii cu pereții dubli, cel interior fiind perforat. La filtrările sub presiune se folosesc pîlnii cilindrice sau cu o altă formă, din sticlă, faianță, metal, pe fundul cărora se așază o membrană filtrantă.

Filtrare la cald. Pentru a grăbi filtrarea unor lichide vîscoase se recurge la filtrarea la cald care se realizează menținînd pîlnia cu care se lucrează într-un con format dintr-o țeavă prin care circulă vapori de apă sau fixînd pîlnia într-o a doua pîlnie metalică, ceva mai mare, iar în spațiul dintre cele două pîlnii se introduce apa care se încălzește cu ajutorul unui tub lateral (fig. 4).

Filtrarea sub presiune redusă (la vid) și filtrarea la presiune (comprimarea lichidului de filtrat cu ajutorul unui compresor) sînt procedee care permit o filtrare rapidă.

Scanned with OKEN Scanner

În primul caz se folosesc mai ales pîlniile Büchner. Pe fundul perforat al pîlniei se așază una-două rondele de hîrtie de filtru de aceeași mărime cu diametrul pîlniei, iar tija pîlniei se adaptează cu ajutorul unui dop de cauciuc la un flacon pentru vid.

EVAPORAREA

Prin evaporare se înțelege trecerea unui corp din stare lichidă în stare de vapori. Fenomenul are loc numai la suprafața lichidului spre deosebire de fierbere unde trecerea în stare de vapori are loc în toată masa lichidului. Operația urmărește să aducă o substanță sub formă de vapori pentru a recupera reziduul separînd astfel un lichid de un solid. Procesul de evaporare se aplică și la concentrarea soluțiilor. Evaporarea depinde de o serie de factori: temperatura, suprafața de evaporare, agitarea lichidului, gradul de saturare a atmosferei cu vapori rezultați din evaporare, presiunea.

Cantitatea de vapori care se pot forma într-un spațiu definit depinde în primul rînd de temperatura și presiunea la care este supus lichidul de evaporat. Cînd s-a ajuns la saturarea spațiului înconjurător evaporarea încetează dacă presiunea și temperatura rămîn constante.

Viteza de evaporare a unei soluții apoase în aer liber este influențată de cantitatea de vapori de apă prezenți în aer. Cînd umiditatea este aproape de punctul de saturare evaporarea este mult încetinită.

Operația de evaporare poate avea loc spontan, cu ajutorul căldurii și cu ajutorul vidului.

Evaporarea spontană se folosește cînd lichidul este volatil. Se folosesc vase cu deschidere largă, capsule de porțelan, sticle de ceas în care se aduce lichidul și se lasă în contact cu aerul. Această metodă se aplică mai ales cînd lichidul de evaporat este în cantități mici și se urmărește concentrarea unei soluții sau îndepărtarea completă a vehiculului.

Evaporarea cu ajutorul căldurii. Cînd se urmărește evaporarea unei cantități mai mari de lichid se folosește încălzirea.

Mărirea temperaturii accelerează evaporarea. Evaporarea cea mai simplă se poate face prin încălzire pe baie de apă, cînd temperatura se apropie de 100°; se pot obține temperaturi mai ridicate folosind băi de soluții saline, băi de ulei.

În industrie evaporarea se face în cazane cu manta încălzite cu vapori de apă.

Scanned with OKEN Scanner

Evaporarea cu ajutorul căldurii și vidului. Viteza de evaporare crește o dată cu scăderea presiunii atmosferice. Evaporarea și concentrarea sub vid constituie procedeul cel mai rațional care permite să se lucreze la temperatura obișnuită sau la temperaturi de 40—50°.

Metoda se aplică mai ales la produsele termolabile cum este obținerea extractelor vegetale și opoterapice.

DISTILAREA

Distilarea este operația prin care un lichid este supus încălzirii și transformat în vapori, după care vaporii sînt condensați din nou în stare lichidă.

Distilarea se aplică la obținerea sau purificarea unor lichide care pot fi încălzite la fierbere fără descompunere sau la separarea unui lichid de alte lichide sau de substanțele dizolvate în el. Purificarea unui lichid prin distilare se numește rectificare. Uneori noțiunea de rectificare se aplică în sens restrîns pentru purificările care se fac pe coloana de distilare.

Distilarea poate avea loc la presiune obișnuită, lichidul fiind încălzit la temperatura de fierbere iar vaporii rezultați fiind captați și condensați într-un refrigerent.

Acest mod de distilare este denumit distilare simplă și este aplicat la prepararea apei distilate și la purificarea prin distilare a unor lichide. Distilarea simplă poate fi discontinuă, așa cum se întîlnește la obținerea apei distilate în alambic sau distilare continuă.

DISTILAREA APEI

Distilarea apei se realizează la presiune normală. Lichidul este încălzit într-un cazan cu o sursă de încălzire iar vaporii formați sînt conduși în refrigerent iar lichidul condensat este colectat în vasul de culegere.

Distilatorul folosit în cazul distilării simple este alambicul.

Schematic alambicul se compune dintr-un cazan de fierbere, fierbător sau evaporator (cucurbita), un capac (capitelul), de formă sferică sau de formă cilindrică și un condensator prelungit cu un refrigerent introdus într-un vas în care circulă apa rece (fig. 5).

Alambicul este construit din tablă de cupru, de alamă sau aluminiu și în cazuri speciale din oțel inoxidabil. În cazul alambicului din tablă de cupru, interiorul lui se cositorește sau se argintează.

Scanned with OKEN Scanner

Acoperirea cu cositor pur este absolut necesară pentru a acoperi și izola peretele interior al alambicului. În acest mod apa nu mai poate dizolva urmele de cupru. Înainte de a se folosi un alambic se urmărește atent ca el să fie bine cositorit și de cîte ori este nevoie se cositorește.

Cucurbita poate avea formă cilindrică sau emisferică și este confecționat din cupru cositorit. În această piesă se introduce apa sau lichidul de distilat, anumite dispozitive putînd permite alimentarea continuă, fără întreruperea distilării. Încălzirea se face fie cu foc direct fie cu aburi.

Capitelul care acoperă cucurbita se adaptează etanș și se continuă cu un tub în formă de gît de lebădă care este destul de larg pentru a lăsa să treacă liber vaporii fără să producă creșteri ale presiunii și care face legătura capitelului cu refrigerentul.

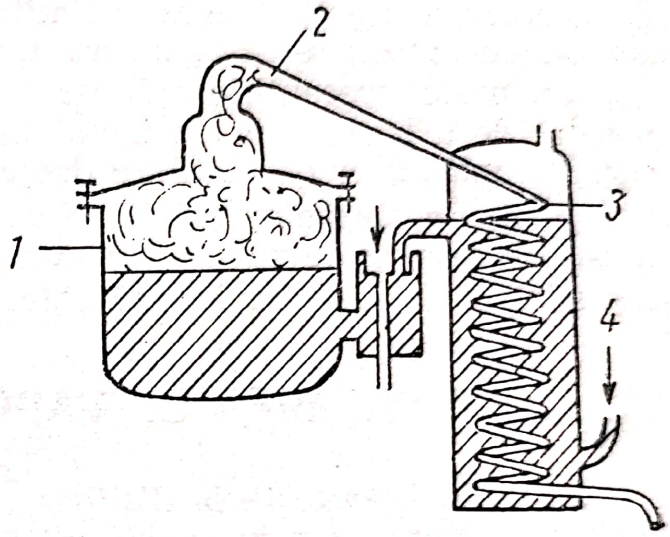


Fig. 5. — Alambic:
1) — vapori de apă; 2) — condensator; 3) — refrigerent; 4) — alimentare cu apă.

Evaporatorul trebuie să fie suficient de mare pentru a asigura o viteză convenabilă de trecere a vaporilor fără ca să antreneze în distilat impurități volatile.

În spațiul de deasupra apei pentru a mări suprafața de condensare se poate găsi un sistem de șicane. Acestea contribuie la refluxarea apei comune antrenate de vapori sub formă de peliculă pe bulele de vapori sau chiar sub formă de picături separate.

Refrigerentul sau condensatorul este partea alambicului unde vaporii reiau forma lichidă. Cazanul alambicului se încarcă cu apă potabilă.

Cînd se cere obținerea unei ape distilate de calitate superioară se pornește de la o apă purificată din punct de vedere chimic prin tratare cu reactivi sau prin demineralizare deoarece calitatea apei brute influențează calitatea distilatului. Îndepărtarea prealabilă a unor săruri din apa brută reduce frecvența curățirii evaporatorului.

Nivelul apei din fierbător este între 2/3 și 3/4 față de volumul total. Se încălzește apa din cazan la fierbere, se produc vapori care trec în condensator unde se produce răcirea și unde vaporii sînt transformați în apă distilată lichidă.

Scanned with OKEN Scanner

Primele porţiuni de apă distilată se aruncă, deoarece pot conţine gaze, substanţe volatile etc.

Colectarea apei distilate începe numai după ce s-a verificat că ea îndeplineşte condiţiile cerute de farmacopee. Această colectare se face în vase de sticlă sau emailate şi cînd este nevoie în condiţii aseptice (apa pentru medicamentele injectabile).

Cînd fierberea este puternică şi în clocote sau cînd viteza de condensare depăşeşte anumite limite, există pericolul ca picături de apă să fie antrenate în refrigerent, impurificînd astfel apa distilată.

Cu toate precauţiile utilizarea alambicului clasic are inconvenientul de a lăsa urme de metal în distilat. Construcţia şi caracteristicile aparatelor de distilare determină calitatea apei distilate.

Pentru a obţine apă distilată de puritate înaltă se folosesc distilatoare la care toate părţile care vin în contact cu apa sînt construite din sticlă cu o mare rezistenţă chimică (Jena, Pyrex).

DISTILAREA CU VAPORI DE APĂ

Procedeul serveşte la distilarea unui corp cu punct de fierbere înalt sau aflat într-o proporţie mică şi pentru purificarea unor substanţe lichide sau solide al căror punct de fierbere este mai mare de 100°.

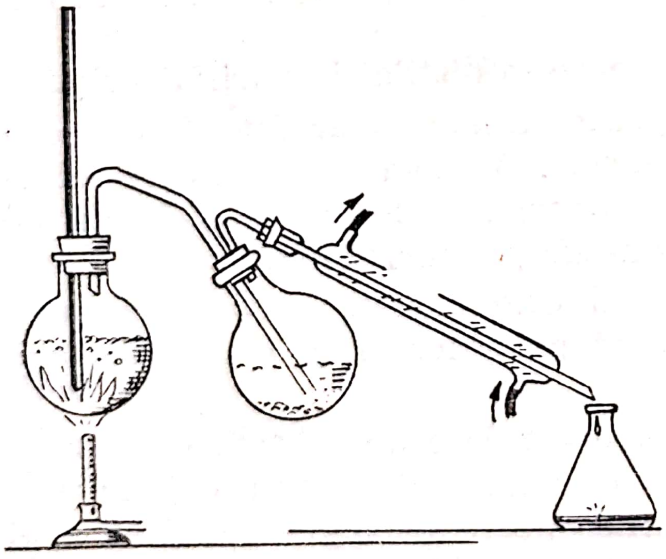


Fig. 6. — Distilarea cu vapori de apă.

Distilarea cu vapori de apă se aplică la substanţele insolubile în apă sau lichide nemiscibile cu apa. Operaţia poate decurge în două feluri.

Primul procedeu constă în distilarea simplă a unui amestec a produsului cu apă. Al doilea procedeu constă în introducerea vaporilor de apă produşi de un generator separat într-un amestec încălzit de apă şi produsul respectiv. Procedeul al doilea denumit şi antrenare cu vapori de apă este aplicat la prepararea apelor aromatice.

Antrenarea cu vapori a esenţelor poate fi realizată trecînd vapori de apă prin drogul mărunţit, care în prealabil se macerează cu apă sau cu un amestec de apă şi alcool. La 10 g plantă se adaugă 100 ml apă, 100 ml alcool sau 200 ml amestec de părţi egale de

Scanned with OKEN Scanner

alcool și apă. Timpul de macerare poate varia de la 6 la 24 de ore, cînd țesutul vegetal se înmoaie favorizînd o mai ușoară eliberare a principiilor volatili. Operația se poate executa într-un dispozitiv (fig. 6) compus dintr-un generator de vapori din tablă de aramă prevăzut cu un tub de siguranță; un balon cu fund rotund este așezat înclinat, iar prin dopul său pătrund două tuburi de sticlă dintre care unul face legătura cu generatorul de vapori, iar al doilea cu un refrigerent. Vaporii pătrund în balon, traversează masa de produs vegetal și se încarcă cu produși volatili pe care îi antrenează. Vaporii trec prin refrigerent, se condensează, iar lichidul se culege într-un vas.

USCAREA

Uscarea este o operație care consistă în eliminarea gradată a apei sau a altui lichid dintr-un material în care acesta este menținut prin adeziune superficială sau capilaritate. De obicei se cere eliminarea apei dintr-un material.

În multe cazuri apa este prezentă în material datorită unor legături de natură chimică și fizică (apa de cristalizare). În acest caz operația este denumită *deshidratare*.

În practica farmaceutică procesul de uscare se aplică în principal la produse gazoase, lichide și mai ales la solide.

USCAREA GAZELOR

Se folosesc în acest scop tuburi în formă de V umplute cu substanțe avide de apă, clorură de calciu, hidroxid de potasiu, oxid de calciu etc., avînd grijă ca să nu se producă reacții între gazul uscat și substanță. Operația se face în sistem închis. Un gaz poate fi uscat și pe acid sulfuric concentrat.

USCAREA LICHIDELOR

În acest caz se poate trata un lichid conținînd o anumită cantitate de apă care trebuie eliminată sau se poate trata o soluție apoasă a unei substanțe fixe.

În primul caz un exemplu simplu este de a evapora apa pe baia de apă din glicerină, sau dacă lichidul este volatil se recurge

Scanned with OKEN Scanner

la deshidratare (de exemplu, eterul din care se scoate apa cu sulfat de sodiu anhidru).

Uscarea lichidelor care conţin în soluţie substanţe fixe poate fi obţinută prin diverse sisteme dintre care cele mai importante şi mai moderne sînt atomizarea şi liofilizarea.

Uscarea prin atomizare sau nebulizare. Este unul din procedeele preferate pentru uscarea produselor uşor alterabile, cum sînt unele soluţii extractive care nu pot fi uscate cu sisteme comune fără a suferi modificări mai mult sau mai puţin profunde.

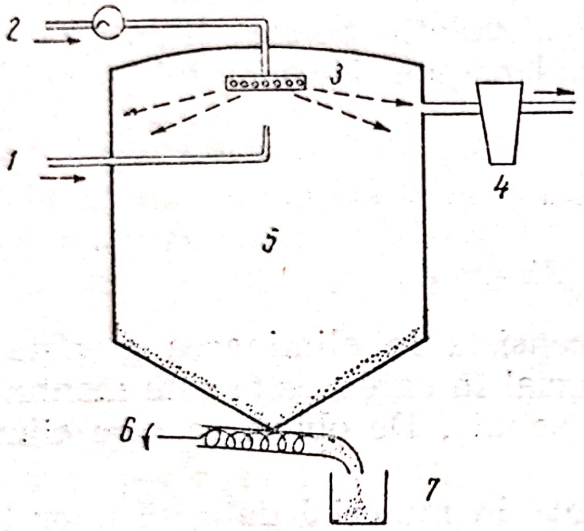


Fig. 7. — Uscător cu disc:
1) — aer cald; 2) — material de uscat; 3) — rotor; 4) — absorbţie de pulbere; 5) — cameră de uscare; 6) — şurub fără sfîrşit; 7) — pulbere uscată.

Acest sistem este bazat pe dispersarea lichidului sub formă de mici picături şi o uscare rapidă (pînă la 1—2 secunde) a acestora cu ajutorul unui curent de aer cald. Pulverizarea fină a lichidului are drept scop mărirea suprafeţei de contact cu aerul cald care constituie agentul de uscare.

Nebulizarea lichidului este obţinută cu diverse sisteme dintre care cele mai importante folosesc:

— un disc care se învîrteşte cu viteză înaltă — 6 000—10 000 turaţii/min, care transformă produsul lichid dispersat sub forma unui nor fin în pulbere iar acesta este uscat de un curent de aer cald care circulă de jos în sus;

— un injector prin care este forţat să treacă lichidul cu presiune înaltă de 30—200 atmosfere iar nebulizatul obţinut este uscat de un curent de aer cald.

Un uscător prin pulverizare cu disc este redat în fig. 7. Lichidul porneşte dintr-un rezervor şi apoi trece forţat prin discul care se roteşte şi transformă într-un nor fin (nebulizat). Discul se roteşte cu 5 000—25 000 rot/min şi dispersează lichidul în particule cu diametrul de 0,01—0,005 mm. Aerul încălzit la 150° trece peste particule, se saturează parţial cu vapori de apă şi se răceşte pînă la 50° după care este evacuat. Într-un timp foarte scurt de 1/40 din secundă o particulă de lichid se transformă în pulbere foarte fină uscată. Aceasta se depune la partea inferioară. Parţial pulberea poate

Scanned with OKEN Scanner

fi antrenată de curentul de aer dar este reținută de un filtru. Un sistem special de perii și benzi de transport efectuează evacuarea produsului uscat.

Aceste dispozitive permit o uscare rapidă fără să modifice proprietățile materialului. Pe de altă parte astfel de instalații nu pot fi folosite pentru uscarea unor lichide mai concentrate sau vîscoase. Produsele oxidabile pot fi uscate cu gaz inert, cum este bioxidul de carbon.

O instalație modernă de atomizare cuprinde următoarele: aparat de nebulizare, cameră de uscare, încălzitor de aer, distribuitor de aer, sistem de transport al produsului de uscat, ciclon, recipient colector, bateria de filtrare a aerului aspirat.

Procedeul de uscare prin atomizare este folosit în industria farmaceutică pentru producția de extracte uscate, opoterapice, fermenți, aminoacizi, glucoză, lapte praf.

Un alt procedeu care permite uscarea lichidelor este bazat pe folosirea unor cilindri încălziți. Lichidul este dispersat pe suprafața cilindrilor și se transformă într-o pulbere fină. Acest procedeu este mai economic dar poate influența proprietățile produselor datorită căldurii ridicate la care se lucrează.

La produsele foarte sensibile la căldură se folosește pentru uscare procedeul de liofilizare.

Liofilizarea constă în evaporarea directă a umidității care se solidifică prin răcire fără ca produsul să treacă prin faza lichidă. Mai întîi materialul de uscat este supus congelării după care se produce un vid înaintat de 0,02—2 mm Hg. Prin iradiere de la o serie de suprafețe încălzite la 40—60° se transmite căldura necesară sublimării. În timpul uscării temperatura materialului este mai scăzută decît temperatura de congelare și ea se menține aceeași cu ajutorul vidului.

Procedeul de liofilizare prezintă avantajii deosebite prin faptul că se lucrează la temperaturi scăzute. Astfel, solvenții volatili pot fi recuperați cu pierderi minime, este redusă aproape complet acțiunea enzimelor și bacteriilor ca și influența oxigenului asupra produselor. Se realizează o deshidratare eficace iar produsul finit își menține caracteristicile. Se mai poate menționa că unele produse uscate prin liofilizare pot fi obținute din nou în starea inițială prin adaos de apă.

Liofilizarea necesită aparatură modernă și se aplică pentru uscarea unor preparate biologice: plasmă, soluții extractive, în producția de antibiotice etc.

Scanned with OKEN Scanner

USCAREA SOLIDELOR

Materiile prime de natură chimică vegetală sau animală folosite la prepararea medicamentelor pot conţine o anumită cantitate de umiditate. Această umiditate se poate găsi sub două forme. Cînd apa este reţinută superficial într-un material umiditatea se numeşte *de suprafaţă* iar cînd umiditatea se găseşte sub formă de apă de constituţie se numeşte *umiditate higroscopică.*

Uscarea, în cazul solidelor, are drept scop asigurarea conservării; reducerea volumului şi greutăţii şi favorizarea pulverizării.

Conservarea materialelor şi substanţelor farmaceutice se face mult mai bine după îndepărtarea umidităţii. Produsele vegetale şi animale se inactivează putînd fi mai uşor invadate de microorganisme dacă conţin apă.

Reducerea volumului şi greutăţii unor materii prime este un obiectiv important din punct de vedere economic care duce la uşurinţa de manipulare, transport şi depozitare.

Favorizarea pulverizării se realizează deoarece prin uscare materialele îşi pierd elasticitatea şi devin uşor de sfărîmat. De aceea, operaţia de pulverizare este deseori precedată de uscare.

La uscarea solidelor eliminarea apei se face prin evaporare. Evaporarea de la suprafaţa materialului are loc cînd tensiunea de vapori superficială este mai mare decît tensiunea de vapori a stratului de aer înconjurător la o temperatură determinată. Cînd aceste două valori devin egale evaporarea este nulă.

Viteza de uscare depinde de o serie de factori dintre care cei mai importanţi sînt: suprafaţa de evaporare a materialului, starea de diviziune a materialului, diferenţa dintre tensiunea de vapori a aerului şi cea de la suprafaţa materialului, viteza de circulare a aerului şi presiune.

Timpul de uscare a unui material rezultă din relaţia:

$$\tau = \frac{G(u_1 - u_2)}{A \cdot U \cdot S}$$

în care:

G = cantitatea de material care rezultă după uscare, în kg;
A = coeficient de uscare;
U = viteza de uscare, în kg/m^2/oră;
S = suprafaţa materialului de uscat, în m^2;
u_1, u_2 = umiditatea iniţială, respectiv umiditatea finală a materialului, în kg raportată la 1 kg de substanţă uscată.

Scanned with OKEN Scanner

Temperatura este un alt factor care influențează viteza de uscare. Aceasta crește proporțional cu diferența între temperatura mediului ambiant și temperatura materialului de uscat.

Agitarea materialului poate facilita o uscare rapidă. Mărimea particulelor care determină suprafața materialului, este un alt factor care poate fi luat în considerare. Deoarece umiditatea internă ajunge la suprafață prin difuziune este convenabil să se lucreze cu particule mici.

În procesul de uscare viteza de uscare este la început mai mare, după care descrește pe măsură ce materialul se usucă. În prima jumătate a timpului de uscare materialul pierde circa 90% din umiditate, restul fiind cedat în a doua jumătate a perioadei de uscare. La început se elimină cea mai mare parte de umiditate după care viteza de uscare descrește, punctul de trecere între aceste două perioade este numit punct critic. Umiditatea materialului la punctul critic se numește umiditate critică.

În general umiditatea este îndepărtată parțial. Dacă prin uscare se elimină complet umiditatea, unele produse au tendința de a recîștiga apa în contact cu aerul atmosferic. Produsele vegetale se usucă pînă la un conținut de umiditate de 10%, amidonul pînă la 15%, substanțele cristalizate pînă la o anumită umiditate la care sînt stabile în condiții normale de păstrare.

Uscarea materiilor prime solide poate fi obținută la temperatură ordinară prin expunere la aer sau menținere în exsicatoare, prin încălzire la presiune obișnuită sau presiune redusă și cu ajutorul razelor infraroșii.

METODE DE USCARE

Uscarea la aer. Un procedeu simplu de uscare este expunerea în aer liber a unor materiale care pierd ușor umiditatea și nu sînt sensibile la acțiunea agenților atmosferici. Uscarea se face în aer liber, la soare, la umbră sau în spații închise, materialul se întinde în strat subțire și eventual se vîntură, pentru a grăbi procesul. Uscarea la soare se aplică unor produse vegetale cum sînt rădăcinile, rizoamele și cojile. Produsele vegetale mai sensibile se usucă în general la aer în spațiu adăpostit cu eventuală circulare a agentului de uscare folosind coșuri sau ventilatoare. Prin expunere la aer pot fi uscate și o serie de substanțe solide care pierd ușor umiditatea sau apa de cristalizare și nu sînt influențate de aer.

Scanned with OKEN Scanner

Exsicatoarele sînt recipiente cu pereți groși de sticlă care pot fi acoperite etanș cu un capac și care servesc la uscarea unor substanțe. Unele exsicatoare au la partea inferioară un compartiment peste care se găsește o placă de porțelan care servește drept suport pentru vasele care conțin materialul de uscat. Compartimentul inferior servește pentru introducerea unor substanțe higroscopice care fixează umiditatea: clorură de calciu calcinată, oxid de calciu, acid sulfuric concentrat, silicagel. Pentru a grăbi uscarea unele exsicatoare pot lucra și la vid. În acest caz capacul exsicatorului este prevăzut cu un robinet care este pus în legătură cu sursa de vid. Exsicatoarele de vid se manipulează cu mare atenție. Cînd vidul se face cu trompa de apă se intercalează între trompă și exsicator un vas de siguranță. Dacă vidul se face cu pompa de vid evacuarea aerului se face în timp scurt și apare riscul de spargere datorită presiunii exterioare. Exsicatoarele servesc la deshidratarea unor substanțe în cantități mici. În farmacie și în laborator exsicatoarele se folosesc și pentru păstrarea unor produse higroscopice cum sînt unele extracte uscate sau moi.

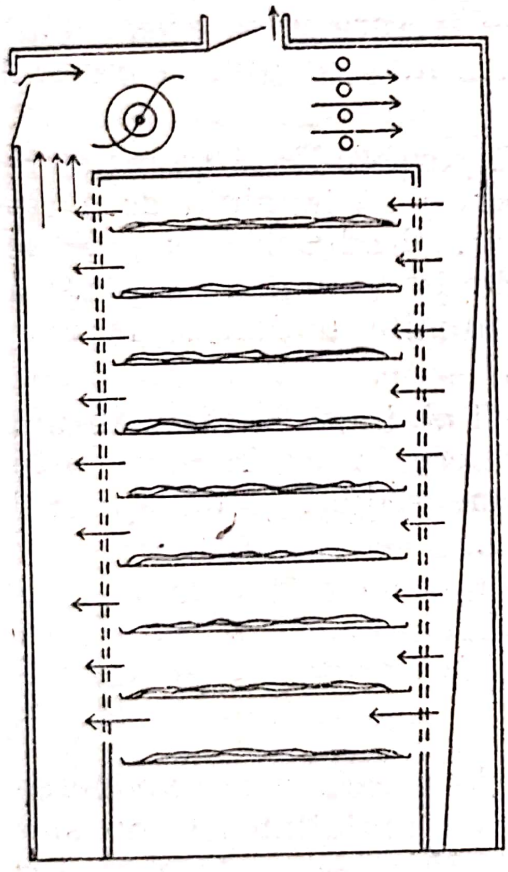


Fig. 8. — Etuvă.

USCAREA CU AJUTORUL CĂLDURII

Uscarea la cald se face cu ajutorul unui agent de uscare încălzit (aer, gaze de ardere), care circulă deasupra materialului, se încarcă cu vapori de apă și apoi este evacuat prin ventilare. Această uscare pe cale artificială necesită o aparatură specială și condiții de lucru controlate.

Alegerea metodei de uscare și aparaturii se face ținînd seama de caracteristicile materialului și anume de structura chimică, de modul cum este fixată apa, de umiditatea inițială și finală a materialului etc. La uscarea cantităților mari de material se impune alegerea unui proces de uscare economic. Eficiența unui dispozitiv de uscare poate fi calculată din punct de vedere teoretic făcînd raportul între cantitatea de apă evaporată și energia termică consumată.

Scanned with OKEN Scanner

Aparatura de uscare poate funcţiona la presiune normală sau la presiune redusă.

Cele mai simple aparate de uscare sînt etuvele şi dulapurile de uscare.

Etuvele au dimensiuni variabile şi forme diferite. Încălzirea se poate face cu gaz sau electric la temperaturi de la 40° pînă la 250°. Etuvele sînt confecţionate din metal şi au în general pereţi dubli. Uneori sînt prevăzute cu termoregulatoare care reglează şi menţin constantă temperatura.

Etuva din figura 8 are formă paralelipipedică şi este prevăzută cu o serie de poliţe pe care se aşază materialul. Aerul încălzit pătrunde pe la partea superioară şi traversează materialul, se încarcă cu vapori de apă şi apoi este evacuat.

Etuve de uscare cu vid sînt de formă paralelipipedică cu uşi etanşate cu garnituri de cauciuc şi prevăzute cu geam pentru a supraveghea uscarea. În aceste etuve se poate realiza un vid înaintat cu ajutorul unor pompe de vid puternice. Temperatura se urmăreşte prin ochiul fixat la uşă observînd un termometru introdus în material iar presiunea este dată de un manometru (fig. 9). În general etuvele cu vid dau randamente mici.

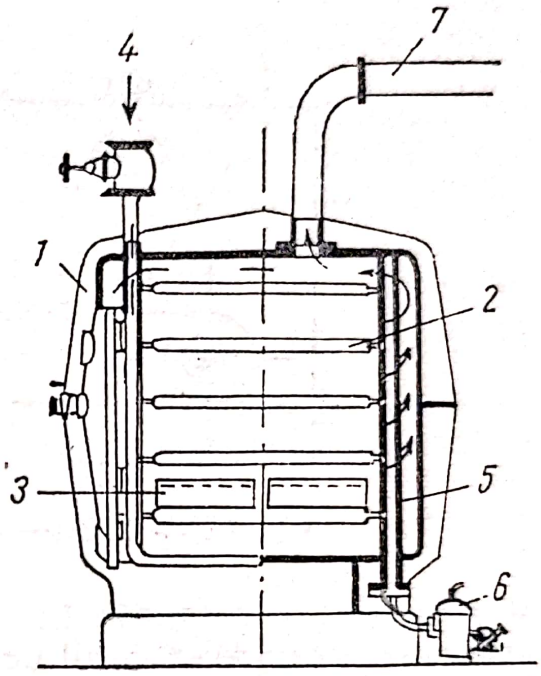


Fig. 9. — Etuvă cu vid:
1) — carcasa etuvei; 2) — plăci de încălzire; 3) — tăvi cu substanţa de uscat; 4) — conducta pentru vapori; 5) — scurgerea condensatorului; 6) — vas de condensare; 7) — conductă de ieşire a aerului umed.

Dulapul uscător funcţionează în mod asemănător cu etuvele cu deosebirea că aerul este silit să parcurgă un drum mai lung deasupra materialului. În felul acesta agentul de uscare este folosit mai raţional. Materialul de uscat este aşezat pe tăvi sau pe site în mai multe etaje.

Uscarea în industria farmaceutică se face în instalaţii care funcţionează periodic sau continuu.

Pentru utilizarea economică a agentului de uscare se pot folosi uscătoare cu recirculare parţială a aerului. La aceste aparate aerul folosit este dirijat în două direcţii: o parte este evacuat, iar o altă parte este introdus din nou în uscător după ce trece peste bateria de radiatoare care îl usucă.

Scanned with OKEN Scanner

USCAREA CU RADIAȚII INFRAROȘII

Uscarea se face cu ajutorul unor lămpi care radiază raze infraroșii. Încălzirea materialului depinde de intensitatea sursei, de distanța dintre lame și material, de culoarea și capacitatea de absorbție a produsului. Procedeul se aplică la materiale poroase care se usucă ușor. Prin evaporarea umidității materialul se răcește la suprafață

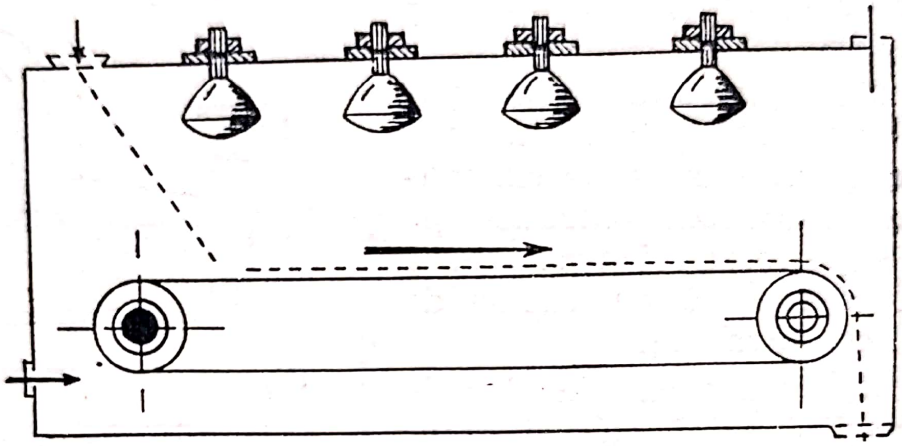


Fig. 10. — Uscător cu radiații infraroșii cu bandă.

și temperatura crește în interior favorizînd difuziunea umidității și evaporarea rapidă. Stratul de material are o grosime de 15—20 mm. Durata de uscare este mai mică decît la alte metode. Uscătoarele cu raze infraroșii sînt constituite din mai multe lămpi așezate la partea superioară a încăperii de uscat. Materialul este așezat pe o bandă rulantă care se rotește cu o viteză mică la o anumită distanță de sursele de radiații (fig. 10).

Uscarea cu raze infraroșii capătă o extindere din ce în ce mai mare în practica farmaceutică putînd fi folosită pentru uscarea produselor vegetale, a pulberilor, granulelor etc.

PULVERIZAREA

Pulverizarea este operația prin care materialele solide sub formă de bucăți sînt transformate în particule de o anumită mărime. De obicei pulverizarea se realizează prin acțiuni mecanice.

În practică pulverizarea este legată de divizarea solidelor deși pot să survină și cazuri de pulverizare a unor lichide.

Scanned with OKEN Scanner

Operaţia de pulverizare are un caracter general deoarece toate materialele solide sînt supuse unui astfel de tratament.

În funcţie de mărimea particulelor obţinute, deci a gradului de finețe urmărit, se pot obţine particule mari de peste 1 mm prin sfărîmare sau particule mici de 50—500 microni prin măcinare.

Prin pulverizare suprafaţa totală a particulelor creşte foarte mult ceea ce constituie un avantaj pentru prepararea anumitor forme farmaceutice deoarece se măreşte viteza de dizolvare la soluţii, se uşurează procesul de extracţie la soluţii extractive, se ajunge la amestecuri mai omogene în cazul pulberilor compuse etc.

Raportul dintre diametrul mediu (D) al bucăţilor înainte de pulverizare şi diametrul mediu (d) al particulelor la sfîrşitul operaţiei se numeşte *grad de pulverizare* şi poate fi exprimat în formula:

$$n = \frac{D}{d}$$

În urma operaţiei de pulverizare rezultă de fapt particule de dimensiuni diferite iar separarea particulelor solide după mărime se face în urma operaţiei de cernere şi sortare.

Procesul pulverizării necesită supunerea materialului la forţe de presare şi forfecare.

Mărunţirea poate fi obţinută prin patru metode principale: *strivire, tăiere* sau *despicare, lovire* şi prin *frecare*. De fapt acţiunea

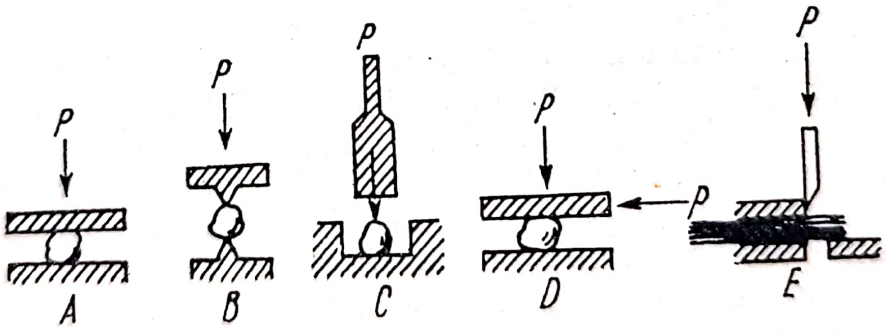


Fig. 11. — Schema metodelor de mărunţire:
A) — strivire, presare; B) — despicare, forfecare; C) — lovire; D) — triturare; E) — tăiere.

nu este atît de simplă şi în majoritatea cazurilor forţele acţionează combinat: strivirea cu frecarea, lovirea cu strivirea şi frecarea, despicarea, lovirea şi frecarea etc. (fig. 11).

Pentru materialele dure este indicată lovirea şi strivirea, pentru cele mai moi este mai eficace frecarea, pentru droguri vegetale — tăierea.

Scanned with OKEN Scanner

Pulverizarea necesită un consum important de energie mecanică care depinde de natura materialului, de gradul de pulverizare cerut și de utilajele folosite.

Sfărîmarea sau mărunțirea are drept scop transformarea unui corp solid din bucăți mari în fragmente mai mici care variază de la 1 mm pînă la cîțiva cm. Operația de mărunțire în farmacie se execută cu ajutorul mojarelor, piulițelor și a moriștelor sau a morilor de construcție simplă. Drogurile vegetale constituite mai ales din țesuturi fibroase se mărunțesc prin tăierea cu ajutorul foarfecelor sau al cuțitelor. În cazul pulverilor farmaceutice mărunțirea poate fi întîlnită ca o operație care precede pulverizarea. De obicei însă majoritatea materiilor prime farmaceutice sînt livrate sub formă de cristale sau pulberi.

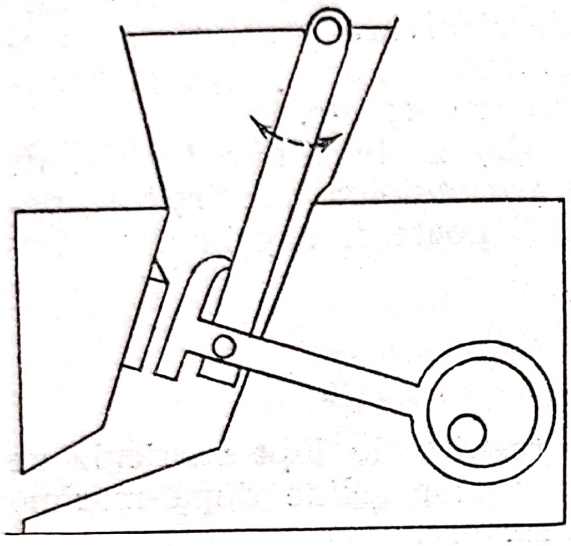


Fig. 12. — Schema concasorului cu fălci.

În industrie sfărîmarea se realizează cu ajutorul concasoarelor și a morilor de diferite tipuri. În funcție de construcția lor concasoarele folosite în industria farmaceutică pot fi *cu fălci, cu ciocane, conice* și *cu valțuri.*

Concasorul cu fălci se compune din două plăci metalice masive (fălci) așezate în formă de V (fig. 12). Una din fălci este fixă, iar cealaltă mobilă acționată de un excentric, se apropie și se depărtează periodic de falca fixă, lovind și strivind materialul de mărunțit. Falca mobilă execută cca 200 mișcări/min. Materialul adus între fălci pe la partea superioară, este zdrobit progresiv. Deschiderea de la baza dintre cele două fălci poate fi reglată astfel în funcție de dimensiunea dorită. Concasoarele de acest tip sînt construite din material foarte rezistent. Există concasoare cu fălci netede care se folosesc pentru mărunțirea mai fină și pentru materialele friabile și concasoare cu fălci striate pentru mărunțirea materialelor dure, rezistente.

Concasoarele cu fălci sînt avantajoase pentru că au o construcție solidă, dezvoltă o forță mare, deschiderea largă a gurii de încărcare, întreținerea puțin costisitoare, consumul mic de energie, ușurința înlocuirii pieselor, volumul relativ mic al instalației. Dezavantajele concasorului cu fălci sînt: producerea de trepidații, riscul de înfundare care se evită prin încărcarea manuală.

Scanned with OKEN Scanner

Concasoarele cu fălci sînt de tipuri și dimensiuni diferite și a căror gură de încărcare poate varia de la 15 la 200 cm. Se utilizează în special pentru sfărîmarea grosolană a materialelor dure.

Concasorul conic este constituit dintr-un trunchi de con mobil de oțel care se rotește excentric într-un alt con exterior fix. Ambele au suprafețe de lucru mai mult sau mai puțin striate. Rotația se face lent în jurul unui ax vertical. Schema mărunțirii în concasorul conic este dată în figura 13.

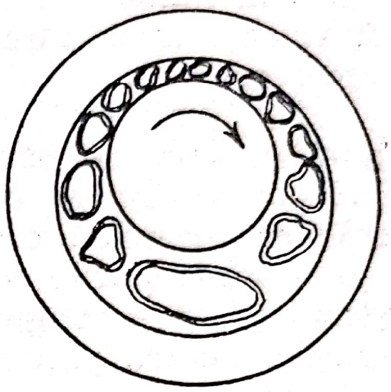


Fig. 13. — Schema mărunțirii în concasorul conic.

Față de concasoarele cu fălci concasoarele conice au avantajul că funcționează mai uniform, consumul de energie este mai redus și debitul mai mare, încărcarea este mai ușoară, materialul mărunțit este mai omogen, și se formează pulbere puțină.

Concasoarele conice au însă o construcție complicată care necesită deservire calificată și nu se pot folosi pentru mărunțirea materialelor moi.

Concasoare cu ciocane acționează prin lovire și frecare. Sînt alcătuite din una sau două camere cilindrice, orizontale, blindate cu plăci de oțel dur și cîte un rotor în care sînt articulate bare paralelipipedice de oțel denumite ciocane care se pot mișca liber.

Datorită vitezei mari de rotație (600—800 turații/min.) ciocanele lovesc și sfărîmă materialul. Camera are la partea superioară o pîlnie de încărcare iar la partea inferioară un grătar — sită — care lasă să treacă fragmentele ajunse la finețea dorită.

Concasoarele cu ciocane sînt folosite pentru mărunțirea materialelor de duritate medie. Dau pe lîngă particule de mărimea cerută un procent apreciabil de pulbere și sînt indicate pentru o sfărîmare prealabilă.

Concasorul cu valțuri (cilindri) se compune din două valțuri orizontale și paralele cu suprafața netedă sau prevăzută cu dinți de sfărîmare. Valțurile se rotesc în sens contrar cu viteză scăzută iar materialul este mărunțit. Pentru măcinarea bulgărilor mai mari de 300 mm diametru se folosesc de obicei valțuri striate sau dințate.

Deoarece aceste mașini au grad de mărunțire mic, se folosesc uneori două-trei perechi de valțuri suprapuse în trepte prin care materialul sfărîmat între valțurile dințate superioare trece în perechea inferioară de valțuri netede. Concasoarele cu valțuri produc pulbere în cantitate mică iar produsul este relativ uniform. Sînt indicate pentru folosirea unor materiale semidure.

Scanned with OKEN Scanner

Colergangul. În afara concasoarelor, pentru mărunțire se folosește colergangul sau moara cu pietre verticale. Colergangurile sînt mori în care doi sau trei tăvălugi efectuează o mișcare complexă în jurul axului vertical și orizontal, într-o cuvă și mărunțesc materialul prin strivire și frecare. La alte tipuri cuva este rotativă iar tăvălugii se rotesc numai în jurul axului orizontal. Acestea au un debit mai mare și se folosesc pentru mărunțirea materialului în fragmente mici (care a fost eventual mărunțit în prealabil într-un concasor).

Tăvălugii sînt confecționați din materiale dure: granit, fontă dură cu bandaje exterioare de oțel dur, sau cuarț. Talerul poate avea un grătar sau o sită prin care se separă treptat particulele de mărimea necesară, ceea ce asigură o funcționare continuă.

Colergangurile servesc pentru mărunțirea materialelor dure și semidure. Colergangurile ca și concasoarele pot prelucra și materiale umede. Pentru pulverizare se folosesc diverse tipuri de mori.

Pulverizarea propriu-zisă. Este operația prin care corpurile solide sînt aduse în fragmente foarte mici, dimensiunea lor fiind de 1 mm. În farmacie pulverizarea este destinată să transforme substanțele medicamentoase în particule foarte mici iar ca rezultat se obține un produs denumit *pulbere.*

Pulverizarea la mojar, este operația cea mai frecvent întîlnită în practica farmaceutică de receptură. Pentru pulverizare se folosește mojarul cu pistil.

Mojarul este un vas de forma unei cupe cu baza uneori plată și cu pereții groși pentru a avea rezistența necesară. Pistilul are formă cilindrică, unul din capete avînd drept terminație o calotă sferică turtită. Mojarele sînt confecționate de obicei din porțelan, mai rar din sticlă. În unele cazuri se mai folosesc și mojare de fier, bronz, marmoră, agat, în funcție de natura substanței de pulverizat. Mojarele au diferite mărimi. Precizarea mărimii lor se face dîndu-se dimensiunile diametrului mojarului și a lungimii pistilului.

Pentru pulverizarea substanțelor toxice, a căror pulbere se poate ridica în atmosferă (digitală, jalapa, nuca vomică, cantaride, acid arsenios, litargă), se utilizează mojare acoperite. Acestea sînt mojare de formă obișnuită acoperite cu o piele, pînză sau foaie de cauciuc, de formă conică, care este fixată la bază de pereții mojarului iar la vîrf de pistil.

Pulverizarea cu aceste mojare trebuie făcută cu destulă atenție deoarece prin mișcările pistilului acoperișul mobil poate acționa ca un foale, ceea ce duce la împrăștierea pulberii toxice prin crăpături. În orice caz la pulverizarea cantităților mai mari de substanțe

Scanned with OKEN Scanner

toxice este necesar să se protejeze gura și nasul cu o mască de tifon și eventual ochii cu ochelari de protecție.

Pulverizarea la mojar se poate face prin *lovire* și prin *triturare*.

Pulverizarea prin lovire (pisarea) se efectuează lovind cu putere substanța aflată pe fundul mojarului cu pistilul pe o direcție perpendiculară. Operația se execută luînd în lucru o cantitate potrivită de substanță astfel ca loviturile pistilului să fie eficace. Cînd se lucrează cu cantități prea mici pistilul poate lovi în gol și sparge mojarul iar cînd se lucrează cu cantități prea mari loviturile pistilului sînt amortizate în masa de substanță. Această metodă de pulverizare se aplică substanțelor dure sau produselor vegetale care au țesuturi mai tari (acid tartric, alaun, rădăcină de ipeca).

Pulverizarea prin triturare, este procedeul în care pistilul este învîrtit în mojar imprimîndu-se o acțiune de frecare și presare asupra materialului de pulverizat. Pulverizarea se datorește zdrobirii substanței între baza pistilului care se mișcă circular și fundul și pereții mojarului. Forța cu care se acționează pistilul în cazul triturării este potrivită în funcție de structura și consistența substanței dar în orice caz ea este mai mică decît în cazul pulverizării prin lovire. Rotirea pistilului în practica farmaceutică se face de obicei în sens invers față de sensul de învîrtire a acelor ceasornicului.

Prin triturare se pulverizează substanțele mai puțin dure care se sfărîmă mai ușor. De asemenea, se pulverizează prin triturare substanțele care se încălzesc, se înmoaie sau se descompun prin lovire. Majoritatea substanțelor folosite în farmacie sînt pulverizate prin triturare la mojar. În unele cazuri triturarea este precedată sau însoțită concomitent de pulverizarea prin lovire.

Pulverizarea prin frecare. În unele cazuri substanțele cu densitate mică nu pot fi pulverizate la mojar, deoarece ele se aglomerează și este greu de obținut o pulbere omogenă. În aceste cazuri se procedează la pulverizarea substanței respective prin radere apăsînd ușor bulgării de substanță aglomerată deasupra unei site (oxidul de magneziu, carbonatul de magneziu).

În cazul produselor vegetale, mai greu de pulverizat la mojar, cum sînt cele care conțin uleiuri grase, operația se execută cu ajutorul morilor manuale sau a rîșnițelor, de exemplu obținerea făinii de in sau de muștar din semințele respective.

Porfirizarea este o metodă de pulverizare prin care se obțin pulberi foarte fine. Ea se execută cu ajutorul unui pistil plat sau ușor concav la bază, care acționează frecînd substanța pe o placă perfect lustruită. Atît pistilul cît și placa sînt confecționate dintr-un material foarte dur și rezistent cum este porfirul sau oțelul inoxidabil. Porfirizarea poate fi făcută lucrînd cu substanțe uscate, cînd

Scanned with OKEN Scanner

acestea sînt solubile în apă sau se alterează în prezența ei (săruri de bismut, săruri de mercur, acid arsenios, fier sau cu substanțe umezite cu o cantitate de apă cînd acestea sînt insolubile (fosfat tricalcic, carbonat de calciu).

Pulverizarea prin intermediu. Unele substanțe folosite în farmacie nu pot fi pulverizate prin simpla triturare la mojar, deoarece datorită structurii lor ele se aglomerează. Pentru a se înlesni pulverizarea se recurge la o altă substanță (intermediu). Intermediile folosite pentru pulverizare pot să rămînă sau nu în amestec. Intermediile solide care nu se îndepărtează după pulverizare, se numesc intermedii permanente, pe cînd intermediile lichide care de obicei sînt folosite și se îndepărtează după pulverizare se numesc intermedii efemere. Pulverizarea materialelor vegetale, cum este secara cornută sau vanilia se face folosind ca intermediu zahărul. Dintre intermediile lichide se folosesc mai des alcoolul, eterul și cloroformul.

Camforul se pulverizează prin adăugarea unei mici cantități de alcool sau eter, iar iodul cu ajutorul cloroformului sau eterului. Triturarea la mojar permite mai întîi obținerea unei mase omogene de consistență moale sau a unei soluții care după o amestecare mai îndelungată se transformă în pulbere datorită îndepărtării prin evaporare a intermediului volatil. În industrie se folosesc și intermedii gazoase pentru obținerea unor substanțe farmaceutice. Astfel, calomelul sau sulful se aduc sub formă de vapori în camere cu aer. Vaporii se solidifică în particule foarte fine prin condensarea în contact cu aerul rece.

Pulverizarea integrală și cu reziduu. Procedeul prin care tot materialul luat în lucru este transformat în pulbere poartă denumirea de *pulverizare integrală* sau *fără reziduu.* Toate drogurile de natură chimică se pulverizează fără reziduu. Pulverizarea cu reziduu poate fi întîlnită în cazul substanțelor chimice numai cînd acestea sînt amestecate cu impurități care pot fi separate în urma pulverizării și cernerii.

Produsele vegetale care conțin substanțe active se pulverizează de obicei fără reziduu. În anumite cazuri pulverizarea cu reziduu este avantajoasă. Astfel, unele țesuturi ale drogurilor vegetale mai dure pot fi îndepărtate în urma unei pulverizări cu reziduu. Dacă principiile active din plantă sînt localizate în special în țesuturile mai friabile, se poate separa în acest fel pulberea activă înlăturînd prin cernere țesuturile tari (lemnoase) care se pulverizează mai greu. Un astfel de procedeu în care o parte din materialul luat în lucru se separă după pulverizarea prin cernere și se înlătură, se numește *pulverizare cu reziduu.*

Scanned with OKEN Scanner

Pulverizarea rădăcinii de ipeca este o pulverizare cu reziduu. În rădăcina de ipeca alcaloizii se găsesc în țesuturile cortical și liberian care se pulverizează ușor, pe cînd țesutul lemnos este lipsit de principii activi. Pulverizarea rădăcinii de ipeca presupune, după unele farmacopei, îndepărtarea unui reziduu de 25% din materialul luat în lucru.

MĂCINAREA

În industrie pulverizarea se face cu diferite tipuri de mori. Cu ajutorul morilor se execută mărunțirea fină a materialelor sau măcinarea. Măcinarea se realizează prin frecare sau simultan prin frecare și lovirea materialului. Morile au construcții diferite, cele mai importante tipuri fiind morile *cu pietre*, morile *cu discuri*, morile *cu valțuri*, morile *centrifugale*, morile *cu bile* și morile *coloidale*.

Mori cu pietre. Sînt constituite din doi cilindri plați de piatră suprapuși în plan orizontal. Pietrele pot fi netede, striate sau canelate. Cea superioară este fixă și are o deschidere în partea centrală prin care se introduce materialul iar cea inferioară se rotește în jurul axului vertical. Pe măsură ce materialul este măcinat se îndreaptă către exterior și este cules direct sub formă de pulbere îndeajuns de uniformă. Aceste mori nu sînt prevăzute cu dispozitive de cernere. Se folosesc pentru măcinarea unor materiale dure.

Mori cu discuri. Dispozitivul de măcinare este format dintr-o pereche de discuri verticale prevăzute cu striații, canale sau dinți așezați circular în mai multe șiruri concentrice. Unul dintre discuri este fix iar celălalt mobil. Pîlnia de alimentare este prevăzută cu un dispozitiv de amestecare a materialului care este introdus în lăcașul dintre discuri. Dependent de distanța dintre discuri, de natura și mărimea proeminențelor de pe discuri, rezultă și gradul de finețe a pulberii produse. Descărcarea se face pe la partea inferioară. Pentru a se ajunge la randamente mai mari unele mori sînt prevăzute cu două perechi de discuri de măcinare. Morile cu discuri servesc pentru mărunțirea materialelor uscate.

Mori cu valțuri. Se aseamănă în ce privește construcția cu concasoarele cu valțuri. Măcinarea se obține prin acțiunea de presare și forfecare a doi cilindri netezi sau canelați care se rotesc în sens contrar sau cu turații diferite. Pentru pulverizarea materialelor dure și tari se folosesc valțuri cu suprafețe netede iar pentru materialele mai moi valțuri canelate. Morile cu valțuri dau un grad de

Scanned with OKEN Scanner

mărunţire mai avansat decît morile cu discuri sau cu pietre. Unele tipuri au două sau trei perechi de valţuri ceea ce permite realizarea unui grad de mărunţire superior.

Mori centrifugale. Aceste mori acţionează prin lovire, datorită unor dispozitive speciale care se rotesc cu viteză mare într-un spaţiu închis. Cele mai răspîndite tipuri sînt morile cu ciocane şi morile cu discuri.

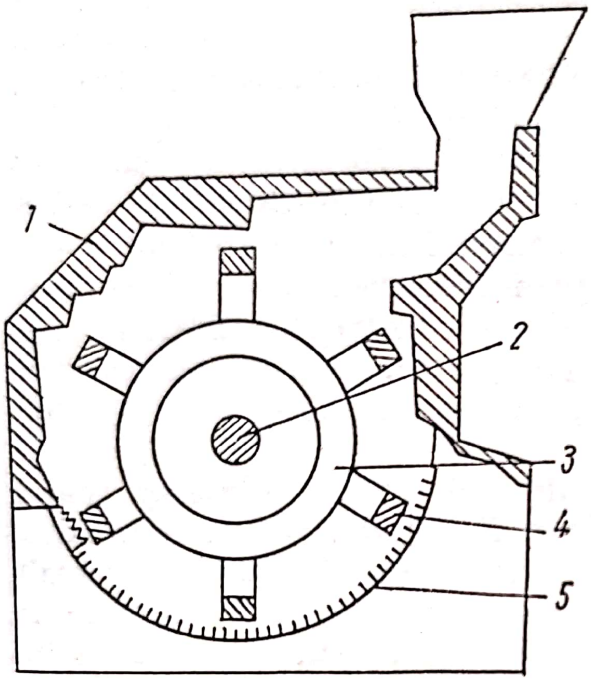


Fig. 14. — Moară cu ciocane.

Morile cu ciocane (dezagregatoare) au o construcţie asemănătoare cu cea a concasoarelor cu ciocane (fig. 14).

Moara este alcătuită din corpul blindat cu plăci de fontă sau de oţel (1) pe axul orizontal (2) este fixat discul de oţel (3) pe care sînt prinse cîteva piese de oţel paralelipipedice (ciocane) fixe sau basculante (4) din oţel dur. Materialul măcinat traversează apoi grătarul (5). Prin modificarea deschiderilor grătarului se poate regla mărimea particulelor.

Măcinarea materialului are loc atît datorită acţiunii loviturilor ciocanelor şi a frecării particulelor una de alta cît şi în urma frecării de pereţii morii.

Morile centrifugale cu discuri sînt aparate în care acţiunea de măcinare se face cu ajutorul unor cuie sau bastonaşe fixate pe două discuri. Pe fiecare disc se găsesc un mare număr de bare aşezate pe circumferinţe concentrice. Fiecare rînd de bare de pe un disc intră între barele celuilalt disc cu un mic joc între ele. Numărul de bare în şirurile concentrice creşte de la centru spre periferie.

Materialul de mărunţit introdus lateral, de-a lungul axului discurilor, este aruncat spre periferie şi apucat de barele discului opus, care se învîrteşte în sens invers, de aici materialul este aruncat înapoi spre celălalt disc şi se sfărîmă sub acţiunea loviturilor.

Mărunţirea se face de la interior spre exterior iar mărimea particulelor depinde de mărimea deschiderilor unei site circulare care înconjoară camera de măcinare.

Dezintegratoarele au o turaţie de 1 200—3 200 rot/min. Aceste mori au dezavantajul existenţei a două axe cu mişcare independentă, ceea ce presupune o construcţie mai complicată.

Scanned with OKEN Scanner

Cele două discuri sînt mobile și pot avea turații egale sau diferite, direcția de rotație fiind inversă. Discurile sînt prevăzute cu bare fixe așezate pe două-trei coroane concentrice. În secțiune barele au formă circulară, triunghiulară sau pătrată. Materialul de măcinat este introdus prin pîlnia de încărcare în centrul camerii de măcinare.

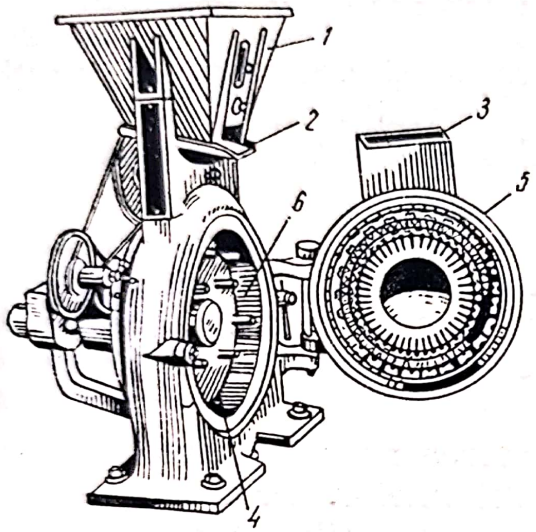


Fig. 15. Moară centrifugală Perplex:
1) — rezervor de materiale; 2) — dispozitiv oscilant de alimentare; 3) — pîlnie; 4) — disc mobil; 5) — disc fix; 6) — sită metalică.

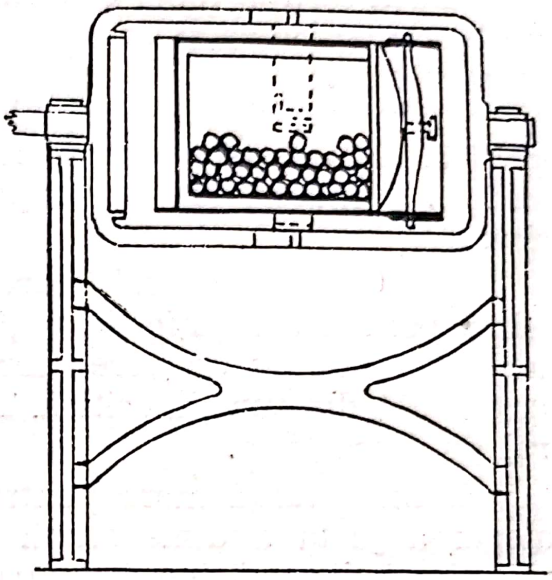


Fig. 16. — Moară cu bile.

Dismembratorul are numai unul dintre discuri rotativ iar celălalt este fix. Viteza de rotație a discului mobil este de două ori mai mare decît la dezintegrator pentru a se atinge aceeași acțiune de lovire și pulverizare. Are avantajul că prezintă un singur arbore care pune în mișcare discul mobil.

Moara perplex este un dismembrator des întrebuințat. Spațiul de măcinare este înconjurat de o sită circulară. Astfel, numai particulele care trec prin ochiurile sitei, pot părăsi moara. Schimbînd sita se poate obține o pulverizare fină sau mai puțin fină (fig. 15).

Disipatorul este o moară cu discuri, la care suprafețele de măcinare sînt conice și prevăzute cu dinți care se îmbucă. Unul dintre discuri de formă conică se învîrtește cu turație mare în discul al doilea, fix, care îl înconjoară. Dau randamente mari. Alimentarea este centrală și la acest tip.

Mori cu bile. În industria farmaceutică sînt des întrebuințate morile cu bile (fig. 16). Aceste mori se compun dintr-un cilindru

Scanned with OKEN Scanner

(tobă) sau con cu pereţi foarte rezistenţi în interiorul cărora se găsesc bile de porţelan, de fier, de gresie etc., care realizează măcinarea, în timp ce cilindrul sau conul se roteşte în jurul unui ax orizontal. Pulverizarea este datorită lovirii şi frecării materialului între bile şi suprafaţa internă a morii. Prin cădere, bilele lovesc materialul de măcinat, pulverizîndu-l.

Dacă turaţia tobei este mare, din cauza puterii centrifuge, bilele nu vor mai cădea şi în consecinţă pulverizarea va fi îngreunată sau împiedicată.

În general turaţia morii este între 55 şi 65% faţă de turaţia critică. La viteze periferice mici bilele se ridică pînă la o înălţime redusă şi materialul este supus mai ales unei acţiuni de apăsare şi frecare.

Capacitatea de prelucrare a morilor creşte cu turaţia fiind maximă pentru o turaţie de 66% din turaţia critică, în schimb randamentul scade cu creşterea turaţiei fiind maxim pentru o turaţie de circa 50% din turaţia critică. Turaţia de lucru a morilor este în general de 40 rot/min.

O importanţă mare pentru funcţionarea normală a morii o are alegerea justă a dimensiunii şi greutăţii bilelor. Greutatea bilelor trebuie să fie suficientă pentru mărunţirea bucăţilor celor mai mari din materialul încărcat.

Dacă materialul de mărunţit conţine multe bucăţi mari, pe care moara nu le poate sfărîma, acestea se vor aduna treptat între bile, oprind cu timpul funcţionarea morii. În acest caz este necesar să se micşoreze dimensiunile bucăţilor de material iniţial sau să se mărească dimensiunile bilelor, în care caz se reduce suprafaţa utilă a morii, ceea ce duce la o micşorare a debitului ei.

Gradul de umplere al tobei cu bile influenţează de asemenea debitul morii şi eficacitatea măcinării, deoarece cînd cilindrul este prea plin are loc ciocnirea bilelor ridicate de cele care cad. De obicei, umplerea maximă a cilindrului cu bile nu depăşeşte 30—45% din volumul lui. Gradul de fineţe a pulberii rezultate este în funcţie de timpul pulverizării.

Morile cu bile, în general, lucrează foarte încet şi produc zgomot, dar în schimb dau pulberi foarte fine, sînt perfect închise, astfel că se pot pulveriza chiar substanţe higroscopice sau toxice şi necesită energie redusă.

S-a constatat că o umplere exagerată a morii în care se găsesc bile mari şi se practică o turaţie ridicată, duce la o mărunţire rapidă dar particulele rezultate sînt relativ mari. Folosind condiţii de lucru opuse, o umplere mai redusă, bile mici şi o turaţie moderată

Scanned with OKEN Scanner

(75% din turația critică), procesul este mai lent dar pulverizarea mai avansată.

Gradul de pulverizare în morile cu bile crește proporțional cu timpul de măcinare. Acest principiu de prelungire a perioadei de măcinare se aplică pentru obținerea pulberilor fine. Materialul rezultat cuprinde însă și particule mai fine decît dimensiunea cerută.

Dacă materialul pulverizat trebuie să aibă anumite dimensiuni cuprinse între două limite de mărime, se recomandă ca șarja de măcinat să se pulverizeze mai rapid, să se separe particulele corespunzătoare, iar cele mai mari să fie aduse în moară pentru o nouă pulverizare.

Morile cu bile lucrează discontinuu. Alimentarea și evacuarea tobei se face printr-un capac, care este închis etanș în timpul funcționării.

În practică se cunosc sisteme și modele foarte variate de mori cu bile. Morile pentru producția de laborator au o capacitate de 1 pînă la 5 litri. Tobele sînt confecționate din porțelan și prevăzute cu dispozitiv de închidere ermetică. În industrie se folosesc mori cu tobe de dimensiuni mai mari. Interiorul acestor tobe este blindat cu plăci sau bare de oțel dur care formează o suprafață ondulată ce mărește efectul măcinării.

Modelele mai moderne au site, care separă particulele de mărime potrivită, iar cele cu dimensiuni mai mari sînt din nou introduse în tobă de o șicană. Alimentarea se face printr-un dispozitiv în mod automat, astfel că moara lucrează continuu.

Unele pot lucra atît pe cale uscată, cît și pe cale umedă. Morile care macină umed, au construcție identică cu a celor care lucrează uscat, avînd în plus o conductă de apă care spală sitele.

Mori coloidale. Uneori pulverizarea extrem de fină a particulelor se face cu ajutorul așa-numitor mori coloidale. Unele acționează prin lovire și frecare, dar randamentul este foarte mic. Pentru a se ajunge la un grad de finețe foarte avansat măcinarea se face în mediu lichid. Particulele solide sînt pulverizate atît prin contactul cu dispozitivul de măcinare cît și prin contactul cu mediul lichid.

CERNEREA

Prin operația de pulverizare se obține o pulbere care este constituită dintr-un amestec de particule de dimensiuni diferite. Deseori este necesar ca particulele care au dimensiuni mai mari să fie separate.

Scanned with OKEN Scanner

Cernerea este operația prin care se separă dintr-o pulbere cu ajutorul sitelor particulele care au un diametru mai mic de particule cu diametrul mai mare. Prin cernere rezultă două fracțiuni: una care conține particule mai mici decît dimensiunile ochiurilor sitei și a doua care are particule egale sau mai mari decît orificiile sitei. În termeni tehnici materialul care trece prin sită se numește *cernut*, iar cel care rămîne pe sită *refuz*.

Sitele sînt formate din fire sau lame așezate paralel, confecționate din sîrmă sau tablă perforată. Firele sau lamele formează suprafața de cernere din care se distinge o suprafață utilă constituită din perforațiile respective (ochiuri).

Suprafața utilă este mai mare la sitele formate din fire sau lame așezate în sistem de grătar și mai mică la țesături și perforații pătrate sau rotunde.

Randamentul unei site depinde atît de suprafața utilă cît și de construcție și de condițiile de lucru. Productivitatea sitelor depinde de mișcarea materialului deasupra sitei, de grosimea stratului de material și de mărimea parcursului făcut de pulberi. De asemenea, trebuie să se țină seama la alegerea unei site potrivite și de proprietățile materialului care se cerne. Astfel, cu cît mărimea particulelor materialului este mai apropiată de dimensiunile ochiurilor, cu atît mai greu se va obține o cernere mai ușoară. O importanță majoră o are forma particulelor de pulbere. Materialele cu particule de formă apropiată de o sferă se cern bine prin site cu ochiuri circulare. În general, particulele sferice traversează ochiurile sitelor mai ușor decît particulele alungite. Materialele cu particule aciculare, lamelare, de plăci sau de solzi sînt mai greu de cernut. Dacă materialul conține o anumită cantitate de umiditate, trebuie totdeauna supus uscării înainte de a fi cernut. Sitele sînt numerotate în funcție de dimensiunea ochiurilor sau în funcție de numărul ochiurilor pe cm^2. Numerotarea se face cu litere romane, care sînt așezate în paranteză în urma denumirii pulberii respective. După F.R. IX sitele standard trebuie să corespundă datelor din tabelul III.

Numărul de ochiuri pe centimetrul liniar se poate calcula cu ajutorul formulei:

$$\frac{10\,000}{\text{latura ochiului} + \text{grosimea sîrmei}}$$

În industrie se pot utiliza și alte site care trebuie să corespundă standardului în vigoare.

Determinarea gradului de finețe. În farmacopee se redă modul de determinare a mărimii particulelor. 20 g de pulbere se introduc în sita indicată prevăzută cu recipient și capac, se agită 20 de mi-

Tabelul III

Numărul sitei	Gradul de mărunțire corespunzător	Latura ochiului în microni	Numărul de ochiuri în cm²	Grosimea sîrmei în microni
I	Fragmente mari	6 300	1,2	2 500
II	Fragmente mijlocii	4 000	3,1	1 600
III	Fragmente mici	2 000	11,1	1 000
IV	Pulbere groscioară	800	59,0	500
V	Pulbere mijlocie	315	377,0	200
VI	Pulbere semifină	250	600,0	160
VII	Pulbere fină	160	1 480,0	100
VIII	Pulbere foarte fină	125	2 380,0	80
IX	Pulbere extrafină	80	5 900	50

nute. Refuzul de la cernere obținut nu trebuie să fie mai mare de 5%, iar materialul cernut nu trebuie să conțină particule mai fine în proporție de peste 50% (aceasta se determină trecînd pulberea prin sita imediat superioară). Pentru pulberile la care mărimea particulelor este sub 80 microni, sau la care se prevede o anumită formă cristalină, determinările se fac prin alte mijloace dependent de produs.

În practica farmaceutică se folosesc pentru cernere truse de site care cuprind un număr mai mare de site cu diferite dimensiuni ale deschiderii ochiurilor. Aceste site universale pot fi atașate la un sistem simplu de cernere (fig. 17).

În industrie se folosesc truse de site standardizate. Clasificarea sitelor industriale se face după numărul de ochiuri pe cm² sau în

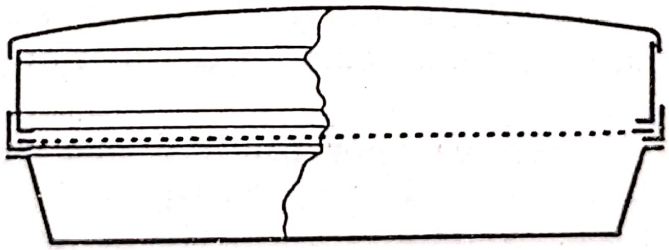


Fig. 17. — Sită.

funcție de modul. Modulul este definit ca fiind un număr convențional obținut prin adăugarea unei unități la modulul algebric care se obține înmulțind cu 10 logaritmul zecimal al deschiderii ochiului exprimată în microni. De exemplu:

— deschiderea ochiului 0,2 mm = 200 microni;
— logaritm 200 = 2 30103;

Scanned with OKEN Scanner

— modul algebric = 23,0103;
— modul algebric rotunjit = 23;
— modul = 24

De obicei trusele folosite în farmacii cuprind 7 sau 8 site care corespund dimensiunilor și numerotării date de farmacopee. Sitele sînt formate dintr-un cilindru cu înălțimea mai mică față de diametru și care are fixată către partea inferioară o rețea de anumită desime (sita propriu-zisă).

Sitele mai rare sînt confecționate din sîrmă de fier galvanizat și se numesc ciururi. Produsul obținut prin cernerea cu ajutorul ciururilor este de obicei un produs vegetal redus în fragmente. Pentru cernerea pulberilor groscioare se folosesc site confecționate din fire de aluminiu sau alamă, iar pentru obținerea pulberilor fine și foarte fine sitele sînt confecționate din mătase.

Pentru cernerea substanțelor toxice sau iritante se folosesc site acoperite.

În urma pulverizării și cernerii, pulberile obținute în farmacie nu au un același grad de finețe. În general ultimele porțiuni ale cernerii au un grad de finețe mai redus decît acela obținut la începutul operației. Pentru a se obține o dispersie omogenă este necesar să se amestece diferitele porțiuni de pulbere cu particule de mărime diferită.

Cernerea este operația necesară pentru perfectarea amestecării sau reducerii aglomerărilor. Se recomandă în special la obținerea pulberilor care se aplică extern (pentru pudrat) sau la pulberile în care s-au încorporat lichide.

Amestecarea pulberilor. Problema amestecării pulberilor în farmacie se pune atît în cazul cînd este necesar să se omogenizeze particule de mărime diferită din aceeași substanță cît și atunci cînd trebuie să se obțină un amestec omogen din mai multe pulberi (pulbere compusă).

În farmacie amestecarea unor cantități mai mici de substanțe solide se realizează de obicei în mojare. Operația se face în același timp cu pulverizarea. O amestecare bună se poate obține și în cutii sferice sau cilindrice în care pulberea este amestecată cu ajutorul unor bile de porțelan sau de oțel.

AMESTECAREA

Din punct de vedere chimic un amestec este o asociere de mai multe corpuri fără să aibă loc o reacție chimică.

Scanned with OKEN Scanner

Această definiţie este prea largă; din punct de vedere farmaceutic prin amestec se înţelege un amestec omogen de materii prime.

Tipurile de amestecuri întîlnite curent în industria farmaceutică se pot grupa, după starea lor fizică, în: soluţii adevărate sau coloidale, emulsii-dispersii de lichide nemiscibile, suspensii-dispersii de solide într-un lichid, amestecurile pulverulente.

O altă clasificare poate fi făcută după consistenţa amestecului: lichide mobile (soluţii), lichide (siropuri), mase semipăstoase (unguente), mase păstoase (mase de granulat), solide (pulberi sau granulate).

Varietatea în stare fizică şi în consistenţa preparatelor implică o diversitate de procedee de amestecare. Se disting curent următoarele modalităţi:

— *agitarea*, care se aplică în special produselor lichide;

— *dispersarea* rezervată preparatelor lichide care conţin o fază dispersată;

— *malaxarea* care dă o masă de consistenţă păstoasă;

— *omogenizarea* este o operaţie de finisare la care sînt supuse adesea emulsiile şi suspensiile fluide sau vîscoase obţinute în prealabil sub forma unor dispersii grosiere.

În principiu, amestecul ar trebui să fie o asociere omogenă a constituenţilor. În fapt se admite că numai soluţiile sînt asociaţii perfect omogene, o omogenitate existînd la scară moleculară. Celelalte amestecuri, emulsii, suspensii, pulberi au un grad de omogenitate particular, care poate varia în funcţie de condiţiile de lucru şi care este apreciat din punct de vedere statistic prin determinarea unor eşantioane reprezentative.

Operaţia de amestecare este poate cea mai curent folosită în farmacie şi se aplică la toate substanţele şi formele farmaceutice. Mai importantă din punct de vedere galenic este amestecarea care are ca scop obţinerea unei asocieri de mai multe componente. Se poate pune problema obţinerii de amestecuri constituite din două sau mai multe substanţe active pentru a uşura administrarea. O problemă mai importantă şi mai complexă este obţinerea amestecurilor formate din substanţe medicamentoase şi diferite substanţe auxiliare: diluanţi, solvenţi, excipienţi, stabilizanţi, conservanţi, coloranţi etc. Aceşti aditivi sînt necesari pentru a realiza forma farmaceutică dorită, a asigura un dozaj corespunzător, în general pentru a obţine un preparat eficace.

Scanned with OKEN Scanner

În practică trebuie să aleagă tehnica de amestecare cea mai potrivită pentru a obține produse de calitate corespunzătoare.

Cele mai variate substanțe pot fi amestecate dependent de starea de agregare. Astfel se întîlnesc cinci cazuri uzuale:

1. *Amestecuri la care participă un gaz.* Sînt mai puțin întîlnite în farmacie. Se poate aminti operația de barbotare care constă în deplasarea oxigenului dizolvat într-un lichid de către alt gaz (azot, bioxid de carbon).

2. *Amestecuri lichide.* Două sau mai multe lichide miscibile pot fi asociate în orice proporții, procedeul obținut fiind un lichid omogen. Dacă se amestecă două lichide nemiscibile este necesară o dispersare specială — emulsionarea.

3. *Amestecarea lichidelor cu solide.* Cînd substanța solidă este solubilă produsul finit este o soluție, iar operația este o dizolvare.

Dacă substanța solidă este insolubilă se disting mai multe cazuri dependent de consistența amestecului.

Cînd proporția de solid este mică, rezultă o suspensie fluidă iar tratamentul este o dispersare.

Cînd proporția de solid este apreciabilă, rezultă o masă semipăstoasă sau păstoasă, iar operația efectuată este o împăstare, malaxare sau frămîntare.

Uneori cînd cantitatea de lichid este limitată, proprietățile solidului sînt puțin modificate.

4. *Amestecuri de substanțe solide.* Operația este o simplă amestecare, iar produsul obținut este de asemenea solid.

În practică apar deseori probleme mai complicate decît această schemă a operațiilor elementare.

Operațiile de amestecare trebuie să urmărească obținerea unor amestecuri cît mai uniforme și cît mai stabile. Chiar amestecurile de pulberi pot să devină neuniforme datorită manipulărilor.

Aparatele pentru amestecare pot fi clasificate în: agitatoare, amestecătoare și omogenizatoare.

AGITATOARE

Pentru a se ajunge la amestecuri, componentele sînt puse în mișcare prin agitare. Termenul de agitator poate fi considerat aproape sinonim cu cel de amestecător.

Agitatorul poate fi considerat ca un organ de agitare construit independent de recipientul în care se află componentele de

Scanned with OKEN Scanner

amestecat. Un agitator este susceptibil de a fi utilizat la diferite recipiente. Astfel, cuvele pot fi alese după necesități. Încărcarea și descărcarea, spălarea și curățirea acestor cuve se fac cu ușurință.

Agitatoare manuale. Baghetele de sticlă sau tijele metalice pot servi pentru cantități mici de amestecuri fluide.

Mojarul cu pistil permite efectuarea agitării unor cantități relativ mici și poate efectua atît amestecarea cît și sfărîmarea unor substanțe solide după circumstanțe.

Agitatoare mecanice rotative. Sînt folosite pentru dispersii în mediu lichid pentru operațiile de dizolvare, emulsionare, suspendare. Aceste dispozitive mecanice sînt constituite dintr-un ax central rotativ pe care sînt dispuse diferite piese care activează agitarea: palete, brațe, elice etc.

Agitatoarele cu palete. Sînt formate dintr-un arbore rotativ care poartă palete radiale de diferite forme. Prin înclinarea paletelor se poate obține o mișcare ascendentă a masei. Se folosește pentru amestecurile fluide (soluții, suspensii și emulsii fluide). Asupra lichidelor vîscoase sînt mai puțin eficace.

Agitatoarele cu elice. Imprimă o agitare puternică datorită brațelor helicoidale. Sînt de asemenea folosite pentru fluide mobile.

Agitatoarele cu turbină. Sînt constituite dintr-un arbore care se rotește cu viteze superioare și care au la capăt o piesă cilindrică plină sau goală prevăzută cu bare. Lichidul aspirat paralel cu axul de rotație este apoi împrăștiat radial. Mișcarea de agitare este eficace. Poate fi folosit pentru lichide cu vîscozitate ridicată. Cuva are o mărime corespunzătoare și o formă convenabilă. Uneori pe pereții cuvei se găsesc șicane care contribuie la activarea mișcării amestecului.

Agitatoarele vibratorii. Acționează datorită unui disc metalic care are perforații conice și care este fixat pe un vibrator. Sînt dispozitive utile pentru agitarea unui amestec al cărui nivel scade progresiv datorită unor operații de umplere. Mișcarea este ca un vîrtej, ceea ce favorizează dispersarea pulberilor.

AMESTECĂTOARE

Amestecătoarele sînt aparate constituite dintr-un recipient în care mixarea conținutului se datorește fie mișcării cuvei fie mișcării unui organ solidar. Servesc pentru amestecarea materialelor sub formă pulverulentă sau a pastelor, fie prin o asociere a celor două mișcări. Amestecătoarele pot fi cu recipientul mobil sau fix.

Scanned with OKEN Scanner

Amestecătoarele cu cuva mobilă se rotesc în general în jurul unui ax orizontal. Recipientul poate avea o mare varietate de forme şi pot fi echipate cu diferite accesorii în interior care constituie organe de agitaţie suplimentară (fig. 18).

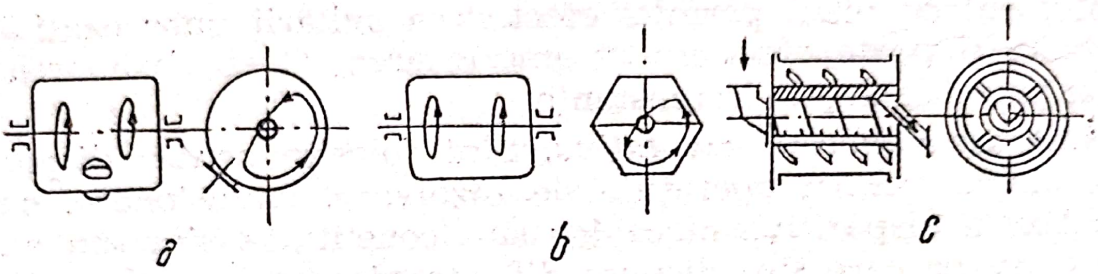


Fig. 18. — Tobe de amestecare:
a) — tobă cilindrică de amestecare; b) — tobă hexagonală; c) — tobă cu palete în formă de spirală.

Eficacitatea lor se apreciază în funcţie de gradul de omogenitate al amestecului constituit din produse cu densitate şi granulometrie diferită.

Scanned with OKEN Scanner

FORME GALENICE

PULBERI

Pulberile farmaceutice *(pulveres)* sînt preparate solide, obținute din una sau mai multe substanțe medicamentoase pulverizate și amestecate. Pot fi eliberate ca atare sau împărțite în doze.

Din punct de vedere fizic, pulberile sînt dispersii de solid în solid.

Substanțele aduse sub formă de pulbere permit să se obțină un amestec intim și omogen a două sau mai multe componente, o dizolvare mai rapidă, o extracție mai bună a principiilor active în cazul produselor vegetale sau animale. De asemenea, substanțele active pulverizate acționează rapid în organism, datorită suprafeței mărite de contact, facilitînd astfel acțiunea terapeutică. De aceea, ele se absorb în organism mai repede decît alte forme farmaceutice solide, cum sînt pilulele, comprimatele sau drajeurile. Pulberile pentru uz intern pot fi dizolvate sau amestecate înainte de ingerare cu apă, ceai, lapte sau alt lichid potrivit. Deoarece majoritatea medicamentelor se găsesc în farmacie sub formă de pulberi, este mai ușor ca acestea să fie prescrise ca atare, existînd o largă posibilitate de alegere, de asociere și de dozare. Pulberile reprezintă o formă farmaceutică convenabilă și pentru bolnav, ele putînd fi mai ușor purtate decît medicamentele lichide și avînd un mod de administrare acceptabil. Cînd se prescriu la copii care înghit greu comprimate sau drajeuri, pulberile pot fi plasate direct pe limbă și înghițite cu apă. O altă posibilitate este amestecarea sau dizolvarea în apă, lapte sau într-un lichid aromatizat.

Pulberile prezintă o serie de dezavantaje, dintre care cel mai important este conservarea mai dificilă, datorită faptului că au o suprafață mare de contact, ceea ce duce la descompunerea unor

Scanned with OKEN Scanner

substanţe în contact cu aerul, umiditatea şi lumina. Din acelaşi motiv pulberile sînt supuse acţiunii microorganismelor. Totodată se pot menţiona reacţiile care survin în amestecul unor pulberi cînd rezultă lichefierea şi eventual descompunerea în special a pulberilor higroscopice şi delicvescente.

Substanţele farmaceutice folosite sub formă de pulberi pot fi de origine chimică anorganică şi organică, precum şi de origine vegetală sau mai rar animală. Ca formă farmaceutică, pulberile se folosesc destul de frecvent în practica farmaceutică, pentru a fi eliberate ca atare în pulberi compuse (denumite în acest caz şi prafuri) sau în capsule şi caşete. În tehnica farmaceutică, pulberile prezintă o importanţă deosebită, deoarece constituie un produs intermediar la prepararea altor forme farmaceutice din a căror compoziţie fac parte: pilule, comprimate, unguente, suspensii etc. Marea majoritate a materiilor prime folosite la prepararea formelor farmaceutice se găsesc sub formă de pulberi. Cu alte cuvinte, pulberile se folosesc pe scară largă ca produse de bază la obţinerea a numeroase forme farmaceutice. De aceea, proprietăţile substanţelor pulverizate trebuie bine cunoscute, deoarece ele influenţează calitatea preparatelor din care fac parte. Pulberile sînt formate din particule solide, a căror mărime variază de la pulberi foarte fine, coloidale, pînă la particule microscopice. Mărimea particulelor depinde de caracteristicile fiecărei substanţe şi de procedeul de pulverizare. Pulberile farmaceutice au dimensiuni între 5 şi 1 000 microni.

La substanţele cristaline, moleculele au o structură regulată, fiind dispuse într-o reţea spaţială caracteristică, pe cînd în substanţele amorfe, moleculele au o aşezare neregulată. Produsele vegetale şi animale dau pulberi alcătuite din fracţiuni de complexe celulare.

Forma, volumul şi greutatea particulelor variază de la o substanţă la alta.

Într-o pulbere se găsesc şi agregate rezultate din asocierea unor particule mici datorită forţelor de adeziune sau forţelor electrostatice.

Cunoaşterea proprietăţilor fizico-chimice ale pulberilor farmaceutice este de cea mai mare importanţă pentru obţinerea unor forme farmaceutice eficace. Comportarea unei pulberi la prelucrare este determinată de o serie de proprietăţi, cum ar fi forma particulelor, repartiţia lor, gradul de coeziune, densitatea, aderenţa. Atît la pulberile simple cît şi la amestecuri trebuie să se ţină seama de unele caracteristici de bază ca: volumul iniţial şi după tasare, porozitatea, capacitatea de curgere, tendinţa de separare şi stratificare.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea pulberilor se poate face după diferite criterii:

1. după compoziţia lor: *pulberi simple* alcătuite dintr-o singură substanţă şi *pulberi compuse* constituite din două sau mai multe substanţe medicamentoase;

2. după modul de întrebuinţare: *pulberi pentru uz intern* şi *pulberi pentru uz extern;*

3. după dozare: *pulberi nedivizate* şi *pulberi divizate* (împărţite în doze determinate);

4. după gradul de fineţe: pulberi coloidale *(pulvis impalpabilis),* pulberi foarte fine *(pulvis subtillissimus),* care trec prin sita VII, pulberi fine *(pulvis subtilis),* care trec prin sita VI, pulberi groscioare *(pulvis grossus),* care trec prin sitele IV—V.

Prepararea pulberilor în farmacie se face folosind substanţe medicamentoase, uscate în prealabil, dacă este necesar, care se pulverizează în mojare şi apoi se trec prin site potrivite. În industrie se folosesc utilaje corespunzătoare. Operaţiile de uscare, pulverizare, cernere şi amestecare care au fost descrise la capitolul „Operaţii generale" se aplică la prepararea pulberilor.

Pulberile compuse se obţin prin amestecarea componentelor din formulă aduse la un grad de mărunţire apropiat şi adăugate în ordinea crescîndă a cantităţilor. Fac excepţie pulberile cu densitate mică care se adaugă de obicei la sfîrşit indiferent de cantitate. După amestecare, pulberile se omogenizează prin trecere prin sita indicată şi se amestecă din nou. Pentru pulberile în cantităţi de sub 20 g cernerea nu este obligatorie.

La prepararea pulberilor se folosesc mijloace de cîntărire sau divizare care să permită precizia necesară pentru a satisface condiţiile de calitate cerute de farmacopee.

Pulberile de uz extern pot conţine substanţe antiseptice aprobate de Ministerul Sănătăţii; pe etichetă se va specifica natura şi concentraţia acestora.

Pulberile destinate a fi aplicate pe pielea sugarilor, pe plăgi deschise sau pe arsuri, trebuie să fie sterilizate.

CONTROLUL PULBERILOR

Omogenitate. Pentru determinarea omogenităţii pulberile medicamentoase se privesc în strat subţire cu o lupă (4,5 x). Pulberile trebuie să aibă un aspect omogen.

Scanned with OKEN Scanner

Variația în greutate. Pentru pulberile preparate în *farmacii*, F.R. IX prevede următoarele variații în greutate față de cantitățile prescrise:

— pînă la 0,20 g±15%;
— de la 0,21 g pînă la 0,50 g±12%;
— de la 1,01 g pînă la 5 g±7,5%;
— de la 5,01 g pînă la 50 g±4%;
— de la 10,01 g pînă la 50 g±2%;
— de la 50,01 g pînă la 100 g±1%;
— peste 100 g±0,5%.

În cazul pulberilor nedivizate preparate de industria farmaceutică greutatea preparatului se stabilește prin cîntărirea individuală a conținutului din 5 ambalaje. Totalul cîntăririlor trebuie să corespundă cu conținutul declarat, al celor 5 ambalaje.

Limitele în greutate ale pulberilor divizate preparate de industrie se stabilesc prin calcularea greutății medii a 30 pulberi divizate cîntărite individual.

Greutatea medie nu trebuie să difere față de greutatea declarată cu mai mult de ±5%.

În ceea ce privește greutatea individuală a celor 30 pulberi, F.R. IX prevede următoarele variații față de greutatea declarată:

— pînă la 0,20 g±10%;
— de la 0,21 g la 0,50 g±7,5%;
— de la 0,51 g la 1 g±6%;
— peste 1 g±4%.

Cum greutatea medie nu este declarată, datele de mai sus se referă la greutatea medie stabilită.

La 3 pulberi se admite o abatere de 50% față de valorile din tabel.

Determinarea cantitativă. Conținutul în substanță activă se determină conform metodei înscrisă în F.R. IX la monografia *Pulveres*.

Conservarea. În farmacie pulberile se prepară la nevoie. Pulberile se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină și umiditate. Farmacopeea menționează că pulberile efervescente se pot conserva eventual în prezența silicagelului.

EXEMPLE DE PULBERI

Pulberi higroscopice

Absorbția umidității din atmosferă este dependentă de umiditatea relativă. Astfel, bromura de stronțiu este delicvescentă într-o atmosferă umedă, pe cînd în aer foarte uscat este eflorescentă.

Scanned with OKEN Scanner

La o umiditate relativă peste 60% se manifestă tendința unor substanțe de a absorbi apa. Numărul substanțelor care absorb umiditatea din atmosferă este destul de mare. Aceste substanțe sînt denumite higroscopice. Dacă în general prepararea pulberilor în farmacie nu pune probleme deosebite, există totuși cazuri particulare cînd trebuie să se lucreze cu anumite precauții. Astfel de probleme speciale ale preparării pulberilor sînt expuse în continuare. Cînd cantitatea de umiditate absorbită este mare, substanțele se înmoaie sau se lichefiază putîndu-se produce dizolvarea în cantitatea de apă absorbită. Substanțele care se lichefiază datorită avidității față de umiditate sînt denumite delicvescente.

Se pot lua însă o serie de precauții pentru a micșora absorbția umidității din aer de către substanțe.

Substanțele higroscopice se pot aduce sub formă de granulate, pentru a oferi o suprafață de contact cît mai redusă cu atmosfera. De aceea, substanțele higroscopice nu trebuie aduse la un grad de pulverizare prea avansat. Pulverizarea acestor substanțe trebuie să se facă într-un mojar uscat, pentru a elimina umezeala.

Totodată, pulberile higroscopice trebuie să se ambaleze în mod deosebit. Se recomandă eliberarea într-un ambalaj dublu de hîrtie. Pentru ambalajul interior este indicată folosirea de hîrtie cerată parafinată sau chiar staniol. Totodată este bine ca pachetele care conțin astfel de pulberi să fie păstrate în borcane de sticlă bine închise.

Un fenomen opus este eflorescența pulberilor, cînd se produce pierderea parțială sau totală a apei de cristalizare. În acest caz, tensiunea de vapori pe suprafața cristalelor este mai mare decît cea a aerului ambiant. Din această categorie fac parte sulfatul de aluminiu, sulfatul de sodiu, boraxul, carbonatul de sodiu, sulfatul de zinc. Dintre substanțele puternic active se pot menționa fosfatul de codeină care conține apă în proporție de 2,59% și clorhidratul de morfină cu un conținut de 14,59%. Astfel de substanțe trebuie păstrate în condiții corespunzătoare, pentru a împiedica eflorescența.

Trebuie să se țină seama că, uneori, umiditatea din atmosferă poate provoca transformări de natură chimică. De exemplu, acidul acetilsalicilic se descompune treptat în prezența apei, în urma fenomenului de hidroliză și pune în libertate acid acetic și acid salicilic. Sulfatul feros trece în sulfat feric, nitritul de sodiu se înmoaie și degajă vapori nitroși.

Dintre substanțele care absorb umezeala din aer mai des întîlnite în farmacie pot fi menționate următoarele: bromura de amoniu, clorura de amoniu, bromura de calciu, clorura de calciu, bro-

Scanned with OKEN Scanner

mura de litiu, fenobarbitalul sodic, bromura de sodiu, iodura de sodiu, nitritul de sodiu, pepsina, piperazina.

În cadrul pulberilor care se pot umezi și înmuia trebuie amintite amestecurile de substanțe cristalizate, care adesea pot pierde ușor apa de cristalizare. Sulfatul de sodiu, sulfatul de magneziu, fosfatul de sodiu și alte pulberi pierd ușor o parte din apa de cristalizare în contact cu aerul, putînd duce la amestecuri umede. La prepararea acestor pulberi este necesar să se ia anumite precauții. De obicei, aceste substanțe se usucă pînă la greutatea constantă pe baia de apă și după aceea se asociază cu alte substanțe. Bineînțeles că trebuie să se țină seama de cantitățile care se iau în lucru în funcție de greutatea moleculară a substanței respective.

Sulfat de sodiu uscat (Natrii sulfas siccatum). Sulfatul de sodiu cristalizează cu 10 molecule de apă. Sarea cristalizată se topește la 33° în apa de cristalizare. Prin expunere la aer, sulfatul de sodiu pierde treptat apa de cristalizare, devenind alb, opac și pulverulent. F.R. IX indică folosirea sulfatului de sodiu uscat, atunci cînd se prescrie sulfat de sodiu în amestec cu alte pulberi.

Acesta se obține din sarea cristalizată ($Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ greutatea moleculară 322,21), care se întinde în strat subțire pe o hîrtie sau pe o placă de sticlă și se usucă mai întîi la temperatura normală, apoi la 40—50°. Operația este considerată terminată cînd substanța pierde aproximativ 50% din greutatea sa inițială. Sarea uscată se pulverizează și se cerne prin sita V, cînd rezultă o pulbere albă, amorfă, care nu se aglomerează prin presare. Se păstrează în vase bine închise.

Sulfat de magneziu uscat (Magnesii sulfas siccatum). Sulfatul de magneziu cristalizat are 7 molecule de apă și este o substanță eflorescentă. La aer pierde o moleculă din apa de cristalizare, iar la 100° — 5 molecule. Produsul uscat se obține din sarea cristalizată, prin încălzire într-o capsulă de porțelan pe baia de apă. În timpul încălzirii se amestecă continuu cu o baghetă, pentru a evita aglomerarea și a ușura evaporarea apei. Încălzirea se continuă pînă cînd pierde 36—37% din greutatea inițială luată în lucru. Produsul se pulverizează și se cerne prin sita V. Se folosește în locul sării cristalizate în pulberile compuse. Se păstrează în vase bine închise.

Fosfatul de sodiu uscat (Natrii monhydrogenphosphas siccatum). Fosfatul acid de sodiu oficinal cristalizează cu 12 molecule de apă și se prezintă sub formă de cristale incolore, eflorescente. La aer pierde 5 molecule de apă de cristalizare, iar la 130° devine anhidru. Sarea uscată se obține din cea cristalizată, care se usucă mai întîi la aer pînă la completa eflorescență a cristalelor, apoi într-o capsulă pe baia de apă la 50° pînă pierde 50% din greutate.

Scanned with OKEN Scanner

F.R. IX recomandă folosirea de fosfat acid de sodiu uscat (Na_2HPO_4, greutatea moleculară 141,97), cînd se prescrie fosfat acid de sodiu în pulberi compuse.

Produsele vegetale se usucă la aer sau mai bine la etuvă la 40—50°, după care se pulverizează în mojar și se cern prin sită. În acest mod se obțin pulberile de gumă arabică, tragacantă, nucă vomică etc.

Un exemplu de pulbere compusă divizată ce conține un amestec de săruri care au apă de cristalizare este pulberea alcalină oficinală. În formulă sînt prescrise substanțele respective uscate.

Pulbere alcalină (Pulvis alcalinus) pentru soluția Bourget

Sulfat de sodiu uscat	2 g
Fosfat de sodiu uscat	4 g
Bicarbonat de sodiu	6 g F.R. IX

Substanțele pulverizate în prealabil se amestecă pînă se obține o pulbere uniformă. Pulverizarea sulfatului de sodiu și a fosfatului de sodiu se face după ce acestea au fost uscate așa cum s-a arătat anterior. Adăugarea pulberilor în amestec se face după regula generală în ordinea crescîndă a cantităților. După obținerea pulberii compuse, amestecul se trece prin sita V. Se eliberează în pachete de 12 g. Se prepară la nevoie. Produsul este o pulbere albă, solubilă în apă, cu gust sărat-amărui și cu reacție slab alcalină. Pulberea alcalină nu se folosește ca atare, ci după o dizolvare în apă. Cantitatea din formula de mai sus reprezintă doza care se dizolvă în 1 000 ml apă. De obicei doza unitară pentru bolnav este 250 ml. Dacă soluția se prepară cu apă distilată, ea rezultă limpede, pe cînd dacă se prepară cu apă poate rezulta tulbure, datorită precipitării sărurilor insolubile de calciu și magneziu. Se conservă în vase bine închise, ferită de umiditate.

Un alt exemplu în care se prescrie un amestec divizat este următorul:

Cafeină	0,03
Bromură de sodiu	0,30
Bicarbonat de sodiu	0,30
M.f. pulv. F. caps. nr. XX	

Rezultă o dificultate datorită prezenței bromurii de sodiu care absoarbe umezeala din atmosferă. Încorporarea unei mici cantități de oxid de magneziu ușor reduce tendința amestecului de a se umezi. De obicei se pulverizează mai întîi bromura de sodiu cu

Scanned with OKEN Scanner

oxidul de magneziu luat în cantitate egală și după aceea se adaugă în amestec restul de oxid de magneziu, în mod obișnuit triturînd ușor.

Așa cum s-a arătat în alte cazuri, amestecurile de substanțe care se lichefac datorită higroscopicității pot duce la reacții mai complicate și formarea de noi compuși:

Permanganat de potasiu	30 g
Borax	120 g
Alaun	60 g
M.f. pulv.	

În cursul triturării poate surveni o lichefiere a amestecului datorită eliberării apei de cristalizare din alaun și din perboratul de sodiu. Apa cauzează descompunerea unei părți din perborat, iar permanganatul reacționează în mediul umed cu restul de perborat formînd bioxid de mangan hidratat de culoare brună. Prin utilizarea alaunului uscat se întîrzie reacția. O altă dificultate a acestei formule care atrage atenția este prezența perboratului de sodiu, care în asemenea amestecuri poate produce o explozie dacă amestecul este lovit sau presat într-un vas strîmt.

Acid acetilsalicilic	0,50 g
Carbonat de calciu	0,16 g
Acid ascorbic	0,05 g
M.f. pulv. D.t.d. nr. XII	

La prepararea acestei prescripții se folosesc pulberi perfect uscate. Se amestecă acidul acetilsalicilic cu acidul ascorbic după care se adaugă carbonatul de calciu și se amestecă cu precauție. La administrare se introduce amestecul corespunzător în apă, cînd are loc reacția de formare a sării de calciu a acidului acetilsalicilic care este solubilă. Din reacție rezultă și bioxid de carbon. În acest exemplu, principiul activ ia naștere în urma unei reacții în prezența apei.

La conservare trebuie să se protejeze amestecul de acțiunea umidității, de aceea prafurile divizate în capsule de hîrtie sau cașete se țin la loc uscat, de preferință introduse în borcane de sticlă bine astupate.

Amestecuri de pulberi care se umezesc

Uneori se întîlnesc asociate substanțe higroscopice și delicvescente care sînt prescrise pentru administrare sub formă de cașete. În asemenea cazuri, umezirea pulberilor se evită, de preferință eliberînd

cașetele în borcane de sticlă astupate etanș. Păstrarea cașetelor în condiții necorespunzătoare duce destul de repede la umezirea amestecului care este urmată de descompuneri mai mult sau mai puțin profunde.

O altă metodă de a preveni umezirea unor asemenea amestecuri este adăugarea de pulberi inerte în prescripție. Astfel, o serie de pulberi higroscopice divizate în cașete sînt mai stabile dacă se adaugă carbonat de magneziu, oxid de magneziu ușor, oxid de magneziu ponderos sau talc. O eficacitate mai redusă o prezintă lactoza și amidonul. În orice caz, astfel de amestecuri se prelucrează printr-o triturare ușoară.

Salol	0,15
Nitrit de sodiu	0,05
Bromură de sodiu	0,20

M.f. pulv. D.t.d. nr. XV

Dacă cașetele se păstrează în borcane de sticlă bine închise, medicamentul nu suferă transformări timp de cel puțin 3 săptămîni. Păstrarea în pungi sau în cutii de carton duce la umezirea pulberii din cașete, urmată de o colorare în ruginiu. Încercarea de a adăuga 0,10—0,30 pe cașet de carbonat de magneziu, oxid de magneziu sau amidon întîrzie în oarecare măsură umezeala și descompunerea. Totuși, pulberea compusă din această formulă se păstrează cel mai bine în borcane bine închise, chiar fără adăugarea de pulbere inertă. Din acest exemplu reiese importanța pe care o are contactul cu umiditatea atmosferică în cazul pulberilor delicvescente.

Fenobarbital sodic	0,015 g
Iodură de sodiu	0,10 g
Aminofenazonă	0,20 g

M.f. pulv. D.t.d. nr. XXX

Fenobarbitalul sodic este o substanță higroscopică, iar iodura de potasiu este higroscopică în atmosferă umedă. Prescripția se prepară greu, mai ales cînd umiditatea atmosferică este mare; amestecul devine moale și aderent datorită descompunerilor survenite. Prepararea se poate face prin pulverizarea iodurii de potasiu într-un mojar uscat și încălzit ușor și amestecarea cu o cantitate egală de oxid de magneziu sau carbonat de magneziu, după care se adaugă fenobarbitalul și aminofenazona și se triturează ușor. Amestecul se ambalează cu grijă de preferință în borcan de sticlă bine închis.

Nitrit de sodiu Iodură de sodiu	} aa 0,15 g

M.f. pulv. D.t.d. nr. XX

Scanned with OKEN Scanner

După preparare, amestecul conținut în cașete devine galben și se lichefiază în 2 zile datorită higroscopice ingredientelor. Păstrate în borcane de sticlă bine închise, cașetele se mențin timp de 2 săptămîni. Adăugarea de 0,10—0,30 pulbere inertă previne parțial descompunerea. Se amestecă iodura de sodiu cu amidon 0,30 pentru fiecare cașet și apoi se adaugă nitritul triturînd ușor. Amestecul astfel preparat se păstrează în condiții satisfăcătoare.

Nitrit de sodiu	0,02 g
Fenobarbital	0,02 g
Iodură de sodiu	0,10 g
Diuretină	0,10 g
Pepsină	0,50 g
Oxid de magneziu	0,10 g

M.f. pulv. D.t.d. nr. XV

Pulberea compusă, preparată în mod obișnuit, duce la formarea unei mase moi datorită iodurii de sodiu și pepsinei, care absorb umezeala din aer. Se evită acest inconvenient dacă se triturează nitritul de sodiu într-un mojar încălzit și uscat cu o cantitate egală de lactoză și după aceea se adaugă fenobarbitalul. În același mod se amestecă iodura de sodiu cu lactoza, după care se adaugă succesiv diuretina, oxidul de magneziu și pepsina. Se reunesc cele două amestecuri, se triturează ușor și se divide.

Pulberi care conţin amestecuri eutectice

Amestecul unor substanţe organice se lichefiază sau se transformă într-o masă păstoasă sau într-un lichid după triturarea împreună la temperatura ordinară. Acest fapt se datoreşte formării aşa-numitelor amestecuri eutectice cu punct de topire scăzut, uneori chiar la temperatura camerii.

Printre substanţele care tind să acţioneze în acest fel cînd sînt asociate cîte două sau mai multe și care sînt mai des folosite în farmacie sînt următoarele: acetanilidă, acid acetilsalicilic, antipirină, camfor, cloralhidrat, fenazonă, fenacetină, fenol, mentol, salol, timol etc. Formarea eutecticului este forţată prin triturarea directă a componentelor. Punctul de topire al amestecurilor formate din două substanţe (amestecuri binare) diferă destul de mult dependent de proporţiile componentelor.

O metodă pentru evitarea acestei dificultăţi este dispensarea separată a celor două substanţe și administrarea a cîte unei doze din fiecare. Această metodă poate fi aplicată în cazul medicamentelor pentru uz intern.

Scanned with OKEN Scanner

O altă metodă este aceea de a adăuga pulberi inerte absorbante, cum ar fi: carbonat de magneziu, oxid de magneziu ușor, oxid de magneziu ponderos, amidon, lactoză, talc, fosfat de calciu etc.

Carbonatul de magneziu și oxidul de magneziu ușor sînt cei mai folosiți diluanți. În scopul prevenirii înmuierii aspirinei, acidului salicilic și altor compuși care creează asemenea dificultăți, s-a propus adăugarea de acid silicic (mărimea particulelor de 50 microni în proporție de 20%).

În general, fiecare din substanțele care dau amestecuri eutectice se asociază mai întîi cu diluantul și se amestecă ușor cu o spatulă sau cu o foaie de hîrtie. De obicei, o cantitate egală de diluant cu cea a substanței respective este suficientă pentru a împiedica lichefierea pentru o perioadă de 2 săptămîni, dacă amestecul se păstrează în condiții corespunzătoare. Toate pulberile care tind să devină moi sau păstoase trebuie să fie eliberate în ambalaje duble.

Aminofenazonă	0,02 g
Aspirină	0,15 g
Cafeină citrică	0,03 g
Fenobarbital	0,03 g

M.f.pulv. D.t.d. nr. XXX

Amestecul se licheface datorită prezenței împreună a aspirinei și aminofenazonei care formează un amestec eutectic. Prezența acidului citric accentuează fenomenul deoarece acesta este o sare cristalizată eflorescentă peste 30°. Pentru a evita lichefierea se amestecă aminofenazona cu o cantitate de lactoză (0,10—0,20 g pentru fiecare pachet), iar aspirina cu o cantitate de oxid de magneziu (0,20 g) și se amestecă cele două pulberi triturînd ușor. Se adaugă apoi fenobarbitalul și, la sfîrșit, cafeina-bază, folosind jumătate de cantitate față de cantitatea prescrisă de cafeină citrică.

Cînd se prescriu pulberi pentru uz extern, destinate pentru aplicare pe piele sau pentru a fi dizolvate de către bolnav, se amestecă în mod obișnuit ingredientele luînd măsuri pentru a reduce dificultatea. Dacă substanțele care se lichefiază sînt în proporție mică față de cantitatea totală a amestecului, acestea se triturează mai întîi împreună și după aceea se adaugă treptat celelalte ingrediente solide.

Fenol	1,25 g
Mentol	1,25 g
Borax	30,00 g
Sulfat de zinc	15,00 g
Bicarbonat de sodiu	200,00 g

M.f. pulv.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă substanţele care dau un amestec moale sau lichid sînt în proporţie mai mare, fiecare dintre acestea vor fi amestecate cu o parte din restul ingredientelor, iar cele două pulberi obţinute se reunesc pe o bucată de hîrtie cu ajutorul unei spatule.

Aspirină	0,20 g
Aminofenazonă	0,20 g
Cafeină citrică	0,05 g

M.f.pulv. D.t.d. nr. XX

În cazul unei preparări obişnuite, amestecul din caşete se înnmoaie după cîteva zile. Dificultatea poate fi prevenită înlocuind citratul de cafeină cu jumătate din cantitatea sa cu cafeină pură. Prin aceasta se înlătură prezenţa acidului citric din cafeina citrică care duce la descompunerea aspirinei. Totodată este necesar să se adauge o pulbere inertă, pentru a evita contactul dintre aspirină şi aminofenazonă.

Se recomandă adăugarea de 0,15—0,20 g pentru fiecare doză de carbonat de magneziu sau oxid de magneziu uşor. Aspirina se amestecă cu pulberea inertă, se adaugă cafeina şi aminofenazona şi se triturează uşor. Folosirea de oxid de magneziu ponderos duce la formarea unei mase tari, pe cînd talcul, lactoza şi amidonul nu sînt eficace.

Camfor	0,02 g
Salol	0,20 g

M.f.pulv. D.t.d. nr. XV

La amestecarea celor două componente se formează o masă moale. Se obţine o pulbere corespunzătoare, dacă se triturează camforul cu 0,10 g carbonat de magneziu, după care se adaugă salolul şi se amestecă uşor. Alte pulberi inerte sînt mai puţin eficace, iar oxidul de magneziu ponderos duce la întărirea şi colorarea în roz a amestecului.

Mentol	0,5 g
Camfor	1 g
Oxid de zinc	7,5 g
Amidon	20,5 g
Talc	20,5 g

M.f.pulv. pentru pudrat

Se pulverizează mentolul, se adaugă o cantitate egală de camfor şi se triturează pînă la lichefiere apoi se adaugă şi se dispersează restul de camfor. Se adaugă apoi treptat şi pe rînd amidonul, oxidul de zinc şi talcul.

Scanned with OKEN Scanner

Se formează mai întîi un eutectic care este amestecat cu amidonul care joacă un rol de absorbant. Este o pulbere de uz extern care trebuie să aibă un grad de finețe avansat. Se expediază în cutii de carton sau în borcane de sticlă bine închise.

*

În cazul pulberilor compuse care se eliberează în cașete este cîteodată avantajos ca unul sau două ingrediente *să fie separate de restul substanțelor*. Metoda este eficace în cazul prezenței în amestec a unor pulberi care pot duce la lichefiere sau la alte reacții de descompunere. Astfel, unii compuși sînt extrem de delicvescenți și nu pot fi obținute amestecuri satisfăcătoare (bromura de litiu, acetatul de potasiu). Separarea se poate face prin adăugarea celor două pulberi în două straturi în mod succesiv și separarea straturilor printr-o rondelă provenită din tăierea unui capac de cașet sau unui disc de hostia. După unii autori, separarea se poate face introducînd cantități mai mici de pulbere într-un cașet mic care se pune în cel de al doilea cașet mai mare umplîndu-se restul spațiului cu celelalte substanțe.

Acid acetilsalicilic	0,20 g
Fenacetină	0,20 g
Fenobarbital	0,05 g
Cafeină citrică	0,10 g
Nitrit de sodiu	0,05 g

M.f.pulv. D.t.d. nr. XX

Nitritul de sodiu reacționează cu acidul citric din citratul de cafeină, iar acidul acetilsalicilic determină și el lichefierea amestecului. În prezența apei se eliberează oxid de azot și cașetul este distrus. Pentru a evita dificultățile se înlocuiește citratul de cafeină cu cafeină pură, luînd cantitatea pe jumătate și se separă nitritul de restul amestecului printr-o rondelă de hostia sau prin introducerea lui într-o capsulă mică, care se așază într-un cașet mare la un loc cu restul amestecului.

Sulfat de codeină	0,02 g
Extract de beladonă	0,01 g
Carbonat de amoniu	0,15 g
Acid acetilsalicilic	0,25 g

M.f.pulv. D.t.d. nr. XXX

În această prescripție, lichefierea nu poate fi evitată cu ajutorul unor pulberi inerte, de aceea se separă carbonatul de amoniu printr-unul din mijloacele arătate mai înainte.

Scanned with OKEN Scanner

Separarea substanţelor care prezintă dificultăţi tehnice în pulberile compuse prescrise sub formă de cașete se poate face și în cazul componentelor care duc la amestecuri moi datorită scăderii punctului de topire a amestecului eutectic sau higroscopicităţii. Unele din exemplele tratate la capitolele respective pot fi rezolvate în acest mod.

Pulberi cu substanţe toxice şi puternic active

Substanţele toxice sau puternic active se prescriu în pulberi compuse în doze foarte mici, de ordinul miligramelor, sau centigramelor. Pentru a se asigura o cîntărire precisă a acestora se recurge la diluarea lor cu pulberi inerte în proporţii stabilite. Prin diluarea substanţelor puternic active cu o pulbere inertă în proporţii anumite se ajunge la așa-numitele pulberi titrate.

Pulberile titrate se prepară în concentraţii de 1:100 și mai rar în concentraţii de 1:10 (pentru substanţe care se prescriu în cantităţi de centigrame). Diluarea pulberilor active se face de obicei cu lactoză. Aceasta este o substanţă inertă din punct de vedere terapeutic și chimic. Pentru a se asigura omogenitatea amestecului, este indicat să se adauge și o mică proporţie de carmin. Substanţa colorantă permite să se urmărească mai ușor dacă amestecul obţinut este uniform.

Alături de pulberile titrate de substanţe chimice se utilizează și diferite pulberi titrate de preparate de origine vegetală sau animală. În acest caz, adaosul de substanţe diluante urmărește obţinerea unor amestecuri cu un conţinut determinat de substanţe active. Ca excipient se folosește lactoză, zaharoză, glucoză, amidon, pulbere de licviriţie sau pulbere din același produs vegetal, cu un conţinut mai redus de principii active.

Astfel, extractul de beladonă uscat se diluează cu lactoză sau dextrină pînă la un conţinut de 1,42—1,58 g% alcaloizi, exprimaţi în hiosciamină, extract de china uscat, se aduce la un titru de 20%, alcaloizi totali, extractul uscat de hiosciam la 0,30% alcaloizi totali.

Pulberea de digitală este adusă la 10 u./g cu un diluant inert sau cu o pulbere de digitală cu o activitate mai slabă. Pentru a se ajunge la o concentraţie determinată, excipienţii trebuie să fie uscaţi pînă la gradul de umiditate obișnuită (menţionat în farmacopee).

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea pulberii titrate de atropină sulfurică 1%

Sulfat de atropină	1 g
Lactoză	99 g

Sulfatul de atropină se cîntărește exact și se aduce într-un mojar în care s-a triturat mai înainte 1—2 g lactoză. După ce se triturează bine pînă se obține o pulbere uniformă, se adaugă treptat mici porțiuni din restul de lactoză, amestecînd încontinuu. După uniformizare, pulberea se cerne și apoi se amestecă din nou la mojar. Pentru a se putea asigura o dispersare omogenă în cazul pulberilor care conțin substanțe foarte active, este necesar ca timpul de amestecare să fie prelungit la aproximativ 15 minute. Înainte de a se pune în mojar substanța activă, se triturează mai întîi o mică cantitate de lactoză cu scopul de a astupa pereții mojarului, înlăturînd pierderea de substanță activă prin fixarea acesteia în porii mojarului. În F.R. VII se prevedea în formulă și 0,25 g carmin, pentru a urmări omogenitatea dispersării. Lactoza are avantajul că are o densitate apropiată cu a majorității substanțelor puternic active. Cu toate acestea sînt cazuri cînd unele substanțe toxice au o greutate specifică mare (acidul arsenios, unele săruri de mercur), și au tendința de a se stratifica.

În aceste cazuri este necesar ca pulberea titrată respectivă să fie neapărat amestecată înainte de a fi întrebuințată. Pulberile titrate se introduc în borcane bine închise, etichetate cu mențiuni asupra proporțiilor de substanță activă și diluant, astfel:

Pulbere titrată de sulfat de atropină 1%:

— 10,0 pulbere titrată = 0,10 g sulfat de atropină;
— 1,0 pulbere titrată = 0,01 g sulfat de atropină;
— 0,10 pulbere titrată = 0,001 g sulfat de atropină;
— 0,01 pulbere titrată = 0,0001 g sulfat de atropină.

De obicei se menționează pe etichetă data preparării și numele celui care a efectuat-o. Borcanul respectiv cu pulbere titrată se păstrează în dulapul *Venenum* sau *Separandum*, după caz, în fața borcanului cu substanță activă.

După F.R. IX la pulberile titrate se va menționa pe etichetă data preparării și concentrația.

Sulfat de stricnină	0,002 g
Lactoză	0,30 g

M.f.pulv. F.as. nr. XII.
D.s. int. 3 pe zi

Scanned with OKEN Scanner

Sulfatul de stricnină fiind un medicament toxic trebuie calculată doza. Constatîndu-se că doza prescrisă nu depășește doza maximă, se trece la executarea rețetei. Se iau 2,40 g din pulberea titrată de stricnină sulfurică 1:100 și se amestecă cu 1,20 g lactoză, după care se împarte prin cîntărire în 12 prafuri care se introduc în capsule de hîrtie și se eliberează bolnavului. După cum se vede s-a scăzut din cantitatea de lactoză prescrisă cantitatea de lactoză care se găsește în pulberea titrată luată în lucru. Dacă în rețetă nu figurează ca ingredient lactoza, este bine să se menționeze pe prescripție cantitatea de lactoză adăugată ca diluant al substanței active pentru a se vedea cu cît este mărită greutatea pulberii.

Pulbere de ipeca și de opiu (Pulvis Ipecacuanhae opiatus) (Pulbere Dover)

Opiu (VII)	10 g
Rădăcină de ipeca	10 g
Lactoză	80 g F.R.IX

Este o pulbere compusă oficinală.

Componentele se amestecă bine pînă se obține o pulbere uniformă, după care se cern prin sita VI și se amestecă din nou. Este o pulbere de culoare brun-cenușie, cu aspect omogen, miros de opiu și gust slab amar toxic. Pulberea de ipeca și opiu trebuie să conțină 1 g% morfină și 0,20 g% alcaloizi totali din ipeca exprimați în emetină. Se păstrează în borcane de sticlă bine închise, ferite de lumină și la *Venena*. Se folosește în afecțiuni ale căilor respiratorii, ca expectorant și calmant al tusei. Doza maximă pentru o dată este 1,50 g, iar pentru 24 de ore 4 g. Componentele active sînt constituite din opiu și rădăcină de ipeca, iar lactoza nu este decît un diluant.

Pulberi cu extracte

Prepararea pulberilor în a căror compoziție intră extracte depinde în primul rînd de consistența extractului. Cînd sînt prescrise extracte uscate se procedează în mod obișnuit.

Extractul trebuie să fie bine pulverizat și amestecat treptat cu pulberea compusă pînă se obține un produs uniform. După unele păreri, extractele uscate se dizolvă sau se dispersează într-o mică cantitate de apă sau de lichid hidroalcoolic de concentrația vehiculului care a servit la prepararea lui, după care se adaugă treptat restul pulberilor și se triturează. Cantitatea de lichid adăugată trebuie să fie minimă, pentru a nu se influența omogenitatea pulberii.

Scanned with OKEN Scanner

Adăugarea de lichide permite în oarecare măsură o dispersare mai bună și mai ușoară a extractului vegetal. Totuși prezența apei sau a altui lichid poate da naștere la o serie de reacții între componentele pulberii compuse sau poate influența în mod negativ conservarea preparatului. De aceea este preferabil să se recurgă la dispersarea extractului uscat prin triturare mai întîi singur și apoi treptat cu restul pulberii.

La încorporarea extractelor uscate în pulberi trebuie să se țină seama și de faptul că unele dintre acestea sînt diluate (titrate). Astfel, extractul de beladonă uscat, care se folosește în farmacie, este un extract diluat în proporție de o parte extract la o parte excipient sau în proporție de o parte extract la două părți excipient. Diluarea extractului de beladonă are scopul de a se obține un preparat omogen, care nu se aglomerează datorită umidității. Diluarea se face cu dextrină sau lactoză. La întrebuințarea extractelor diluate se va ține seama de diluțiile respective.

Extract de beladonă		0,20 g
Fenobarbital		0,50 g
Oxid de magneziu		15,00 g
Subnitrat de bismut Carbonat de calciu	} aa	20,00 g

M.f.pulv. D.t.d. nr. XXX

Se cîntărește extractul de beladonă uscat în cantitate dublă față de cea prescrisă, deoarece extractul care se găsește în farmacie este diluat 1:1. Se triturează extractul la mojar cu fenobarbitalul pînă se obține o pulbere omogenă. După aceea se adaugă în cantități mici subnitratul de bismut, triturînd continuu pentru a asigura o bună dispersare a extractului. Aceasta poate fi sesizată ușor, deoarece extractul de beladonă are o culoare galbenă-brună. După aceea se adaugă treptat carbonatul de calciu și oxidul de magneziu. Pulberea se trece prin sită și după cernere se amestecă ușor la mojar pentru o mai bună omogenizare.

Extractele moi se încorporează după o prealabilă amestecare cu lactoză, cînd sînt transformate în pudră cu ajutorul unei încălziri ușoare. În locul lactozei se poate folosi și pulberea de licviriție. Extractele moi pot fi încorporate și dacă sînt dizolvate într-o mică cantitate de alcool și amestecate cu o parte din componentele pulberii compuse într-un mojar încălzit pînă la evaporarea alcoolului. Extractul va rămîne dispersat în pulbere, după care se adaugă restul ingredientelor. Aceste metode se folosesc cînd amestecul conține o cantitate mai mare de extract moale. Cînd pulberea compusă conține proporții mai mici de 30% de extract moale se poate obține

Scanned with OKEN Scanner

un preparat satisfăcător prin triturarea extractului moale mai întîi cu cantităţi mici de pulbere şi adăugarea treptată a restului de pulberi pînă la obţinerea unui amestec omogen.

Extractele fluide pot fi încorporate în pulberi compuse dacă proporţia lor nu depăşeşte 10% faţă de cantitatea totală a amestecului. Cînd cantitatea de extract fluid este mai mare, acesta va fi amestecat cu o cantitate egală de lactoză sau pulbere vegetală inertă pentru a mări viteza de îndepărtare a solventului prin mărirea suprafeţei de evaporare. Amestecul pus într-o capsulă se aşază pe baia de apă şi se amestecă cu o baghetă de sticlă pînă la evaporare cînd se obţine nu preparat de consistenţa unui extract. Amestecul se încorporează apoi după regulile obişnuite.

Acelaşi mod de preparare poate fi utilizat şi în cadrul prezenţei în prescripţie a altor componente lichide care se supun de asemenea evaporării la sicitate.

Glicerofosfat de calciu	0,50 g
Extract fluid de cola	X pic.
M.f.pulv. D.t.d. nr. XXIV	

Se prelucrează mai întîi extractul fluid cu 2,5 g pulbere de licviriţie şi se încălzeşte pe baia de apă pînă la obţinerea unei pulberi uscate. După aceea se adaugă glicerofosfatul de calciu. Se livrează în capsule de hîrtie cerată.

Pulberi care conţin substanţe volatile

Pulberile compuse care conţin în amestec substanţe volatile, ca mentol, camfor, timol, carbonat de amoniu sau uleiuri volatile de mentă, de anason etc., se prepară asociind cantităţi mici din substanţele respective cu una din celelalte pulberi, după care se adaugă treptat restul ingredientelor. Triturarea substanţelor volatile se face de preferinţă cu o substanţă care are o reactivitate chimică mai scăzută. De exemplu, se vor adăuga substanţelor volatile substanţe anorganice sau substanţe organice mai puţin reactive înainte de a se adăuga pulberi vegetale sau substanţe organice cu structură complexă care se descompun mai uşor. Pentru a evita pierderea substanţelor volatile se utilizează pungi de plastic termosudate sau plicuri de hîrtie cerată impermeabile.

Carbonat de calciu	10 g
Bicarbonat de sodiu	20 g
Oxid de magneziu	25 g
Ulei de mentă	XX pic.
M.f. pulv.	

Scanned with OKEN Scanner

Uleiul de mentă, picătură cu picătură se omogenizează cu mici porţiuni de oxid de magneziu, apoi se adaugă restul de oxid de magneziu, carbonatul de calciu şi bicarbonatul de sodiu.

Prezenţa oxidului de magneziu permite absorbţia uleiului volatil. Trebuie să se ia precauţii ca pulberea să fie introdusă în borcan de sticlă bine închis, care se păstrează la loc răcoros.

Oleozaharuri. Un mijloc bun de a încorpora uleiurile volatile în pulberi îl constituie oleozaharurile *(elaosacchara).* Acestea sînt amestecuri omogene de uleiuri volatile şi zahăr pulverizat (1 picătură de ulei volatil cu 2 g zahăr). După omogenizare se trec prin sită. Se amestecă bine cele două componente, prin triturare la mojar. În F.R. VII figurează formule pentru oleozaharurile de mentă şi de lămîie. Uleiul volatil se încorporează picurîndu-se pe baza pistilului şi nu direct în pulberea de zahăr, uniformă. Oleozaharurile se prepară la nevoie deoarece se alterează uşor prin oxidarea esenţei în contact cu aerul, preparatul pierzîndu-şi mirosul plăcut. Amestecurile divizate care conţin oleozaharuri se introduc în capsule de hîrtie cerată sau pergaminată, iar cele nedivizate în borcane de sticlă. Se întrebuinţează rar ca atare.

Pulberi cu substanţe oxidante

Pulberile compuse care conţin în amestec substanţe puternic oxidante, cum sînt cloraţii, nitraţii, peroxizii, permanganaţii, alături de agenţi reducători se prepară cu anumite precauţii, deoarece un contact mai violent între cele două categorii de substanţe poate provoca aprinderea sau explozia amestecului.

În asemenea cazuri, pulverizarea se face pentru fiecare substanţă în parte, iar trituarea se face cu grijă, fără a lovi amestecul cu pistilul sau mai bine pe o foaie de hîrtie cu ajutorul unei spatule. Dintre pulberile care pot exploda cînd sînt asociate se menţionează:

Agenţi oxidanţi	*Agenţi reducători*
Clorat de potasiu	Hipofosfiţi
Bicromat de potasiu	Sulf
Nitrat de potasiu	Sulfiţi
Permanganat de potasiu	Acid tanic
Peroxid de sodiu	Uleiuri vegetale
Nitrat de argint	Substanţe organice în general

Scanned with OKEN Scanner

În prescripţia următoare, cloratul de potasiu în amestec cu acidul tanic şi zahărul duce la un amestec exploziv.

Clorat de potasiu	10,00 g
Acid tanic	5,00 g
Zahăr	5,00 g

M.f.pulv.

Pentru a evita reacţia violentă, este necesar ca amestecul de acid tanic cu zahăr să fie eliberat separat, iar cloratul de potasiu de altă parte.

Pulberi efervescente (gazogene)

Pulberile efervescente sînt pulberi compuse, care în prezenţa apei dau o soluţie ce degajă gaz (bioxid de carbon) şi servesc la prepararea unor soluţii de uz intern. În aceste amestecuri sînt prezente substanţe cu caracter acid (de obicei acizi organici, ca acidul citric, acidul tartric, acidul acetilsalicilic), alături de substanţe cu caracter alcalin (bicarbonatul de sodiu). Prepararea pulberilor gazogene ţine seama de caracterul substanţelor care intră în compoziţie. Astfel, se va evita pe cît posibil amestecarea substanţelor acide cu cele alcaline şi prezenţa umidităţii. Fiecare substanţă se pulverizează separat şi se usucă. Se ambalează de o parte substanţele acide, iar de altă parte substanţele alcaline se expediază de obicei în pachete de hîrtie cerată. O altă metodă este de a prepara din cele două amestecuri de pulberi, granulate în mod separat, după care granulatele se amestecă, luîndu-se precauţii ca păstrarea să se facă în absenţa umidităţii. Prezenţa umidităţii duce la descompunerea amestecurilor efervescente şi punerea în libertate de bioxid de carbon.

Farmacopeea prevede ca substanţele să nu conţină mai mult de 1% umiditate. La dizolvarea pulberilor efervescente în apă trebuie să se obţină o soluţie limpede şi să se degaje bioxid de carbon în cantitate corespunzătoare.

Pulbere laxativă efervescentă (Pulvis efervescens laxans)

Pulbere „Seidlitz"

I. Sulfat de sodiu uscat	2 g	
Bicarbonat de sodiu (V)	6,5 g	
II. Acid tartric (V)	6 g	F.R.IX.

Bicarbonatul de sodiu şi sulfatul de sodiu se pulverizează şi se amestecă uniform, introducîndu-se într-o capsulă de hîrtie albastră.

Scanned with OKEN Scanner

De altă parte se pulverizează acidul tartric și se introduce într-o capsulă de hîrtie albă. Se prepară la nevoie. Ambele pachete constituie o doză. În momentul întrebuințării se dizolvă cele două pachete în apă cu degajare de bioxid de carbon. Se conservă în absența umidității. Are acțiune laxativă.

Pulberea originală Seidlitz conținea tartrat de sodiu și de potasiu în loc de sulfat de sodiu. Cînd se prescrie „Pulbere Seidlitz" se eliberează pulberea laxativă efervescentă.

Un exemplu similar este pulberea efervescentă Botkin:

Bicarbonat de sodiu	6,5 g
Acid tartric	6 g
Sulfat de sodiu uscat	2 g

Se folosesc pulberi lipsite de umiditate. Se prepară pulberea compusă prin amestecarea componentelor. Se iau precauții pentru a evita contactul cu umiditatea în timpul conservării.

Se întrebuințează sub formă de soluție cu acțiune laxativă și colagogă.

Exemple diferite de pulberi compuse

Albastru de metilen	0,03 g
Metenamină	0,50 g

M.f.pulv. D.t.d. Nr. XXX

Este un exemplu de pulbere compusă care conține o *substanță colorantă.* Pentru manipularea substanțelor colorante se ia o serie de precauții atît la cîntărire, cît și la pulverizare, amestecare și cernere, pentru a nu se murdări ustensilele cu care se lucrează. Albastrul de metilen, rivanolul, permanganatul de potasiu, sulfura de stibiu portocalie se prescriu uneori în pulberi compuse. Astfel de substanțe se cîntăresc pe balanțe separate pe cîte o rondelă de hîrtie. Pulberea colorantă nu se triturează în mojare cu pereții poroși care se impregnează cu substanțe colorante și sînt greu de spălat. Este preferabil să se aleagă mojare cu pereții lustruiți și eventual să se adauge mai întîi o anumită cantitate de pulbere necolorată din amestec, să se tritureze și după aceea să se adauge pulberea colorantă.

Formula de mai sus se prepară în felul următor: se triturează ușor o mică cantitate de urotropină, după care se adaugă albastrul de metilen și se continuă triturarea pînă se obține un amestec omogen, lucru ce poate fi ușor urmărit datorită prezenței colorantului. La

Scanned with OKEN Scanner

urmă se adaugă restul de urotropină, amestecînd. Pulberea compusă se împarte în numărul respectiv de doze prin cîntărire.

O altă metodă de preparare este de a așeza cantitatea de albastru de metilen între două straturi de pulbere de urotropină în fiecare cașet. Bineînțeles, repartizarea cantității de substanță pentru fiecare cașet trebuie făcută prin cîntărire. Prima metodă are avantajul că realizează o dispersare uniformă a substanței colorante, evitînd depunerea întregii cantități de substanță pe mucoasă în momentul desfacerii în stomac, dar prezintă dezavantajul unei manipulări mai complicate și al eventualei colorări a cașetelor, fapt ce se petrece mai ales în prezența umidității. Cea de a doua metodă, deși nu realizează o pulbere compusă omogenă, are avantajul că este mai comodă și permite o conservare mai bună.

Dacă albastrul de metilen nu este asociat cu alte substanțe, atunci se diluează cu lactoză sau cu zahăr.

Sulfat de codeină	0,01 g
Dionină	0,01 g
Tiocol	0,10 g
Sulfură de stibiu portocalie	0,03 g

M.f.pulv. D.t.d. Nr. XX

Sulfura de stibiu se triturează cu o cantitate de lactoză, după care se adaugă restul de substanțe în ordinea obișnuită. Sulfura de stibiu, datorită unor sarcini electrostatice, are tendința să adere de pereții mojarului. Pentru a favoriza omogenizarea se adaugă lactoză.

Extract de beladonă		0,10 g
Carbonat de bismut Azotat bazic de bismut	aa	10,00 g
Bicarbonat de sodiu		12,00 g
Carbonat de calciu		15,00 g

M.f.pulv.

Extractul de beladonă uscat se triturează bine cu aproximativ 1 g bicarbonat de sodiu pînă se obține un amestec omogen după care se adaugă treptat în mici porțiuni și amestecînd restul de bicarbonat; se adaugă în porțiuni carbonatul și subnitratul de bismut și la urmă carbonatul de calciu. Acesta, deși este în cantitate mai mică decît celelalte pulberi se adaugă la sfîrșit deoarece are o greutate specifică mai mică și adăugarea lui la început îngreuiază uniformizarea amestecului. Formula constituie un exemplu de pulbere compusă din *substanțe cu densități diferite*. În asemenea cazuri, pulberile cele mai ușoare se adaugă la sfîrșit, chiar dacă sînt în cantități mai mici față de alte componente. Tot pentru a se asigura o bună omogenizare a unor astfel de pulberi compuse, acestea se amestecă ușor și după cernere înlăturîndu-se stratificarea produsă în timpul acestei

Scanned with OKEN Scanner

operații. Printre pulberile cu densități mici care se întîlnesc mai des prescrise, pot fi menționate oxidul de magneziu ușor, carbonatul de magneziu, carbonatul de calciu, cărbunele vegetal și animal și altele.

Iod	1,00
Acid boric	30,00 g

M.f.pulv.

În această pulbere este foarte greu să se pulverizeze iodul prin triturarea obișnuită a substanței ca atare. De aceea se recurge la o *pulverizare prin intermediu.*

Se adaugă cîțiva milimetri de eter sau alcool pentru a dizolva iodul și se triturează cu grijă pînă se obține o pulbere prin evaporarea solventului volatil, după care se adaugă treptat acidul boric, care, nefiind influențat de alcool sau eter, poate fi adăugat direct peste soluția de iod, continuîndu-se triturarea pînă la evaporare.

Pulberi pentru uz extern

Pulberile pentru uz extern sînt constituite din una sau mai multe substanțe medicamentoase pulverizate la care se adaugă de obicei și adjuvanți și care se aplică pe piele, pe mucoase sau pe țesuturi lezate. Sînt denumite de obicei pudre de presărat *(pulvis adspergendi, pulvis conspergendi)* și se aplică pe pielea sănătoasă în scopuri de igienă sau în diferite boli de piele. Pe mucoase sau plăgi pudrele acționează prin substanțele active care dizolvîndu-se în secreția plăgilor asigură o concentrație mai mare, iar pe de altă parte sub acțiunea lor sicativă și prin modificarea pH-ului secreției, condițiile de trai ale microorganismelor devin nefavorabile.

Printre componentele pulberilor ca substanțe active se pot cita: substanțe solide, ca: acid boric, acid salicilic, dermatol, sulf, sulfamide, mentol, timol, antibiotice etc. sau substanțe moi, ca: ihtiol, ceară, lanolină etc. Ca diluanți pot fi folosiți excipienți minerali sau vegetali. Pudrele trebuie să îndeplinească funcțiuni speciale și de aceea diluanții trebuie să îndeplinească anumiți indici caracteristici: capacitate de absorbție față de apă, respectiv față de secreții, un anumit pH apropiat de cel al pielii, capacitate de absorbție, capacitate de acoperire și de aderare pe pielea umedă și uscată, proprietatea de a răcori pielea și de a se împrăștia în zona unde se face presărarea.

Preparare. Pudrele de presărat pentru pielea intactă se prepară folosind ca adjuvanți substanțe inerte ca talc, caolin, amidon etc.

Scanned with OKEN Scanner

Componentele pudrelor se pulverizează foarte fin și se trec prin site de mătase (sita IX). Pudrele care se aplică pe plăgi sau pe mucoase se sterilizează.

Excipienți

Talcul. Are o capacitate de fixare a umidității satisfăcătoare, dar nu fixează substanțe grase. Aderă bine de piele și o lubrifiază. Are o reacție ușor alcalină (pH = 8—9). Capacitatea lui de acoperire este mică. Este onctuos la pipăit. Talcul purificat cu acid clorhidric este neutru. Se întrebuințează uneori asociat cu substanțe antiseptice și intră în compoziția unui număr mare de pudre.

Caolinul. Are proprietăți asemănătoare cu talcul însă o capacitate de absorbție mai mare. Absoarbe și toxinele microorganismelor. Pentru pudre se întrebuințează caolinul purificat. Se întrebuințează caolinul ușor coloidal; mărimea particulelor trebuie să fie între 3 și 10 microni.

Excipienți minerali pot fi infectați de microorganisme, mai ales cu *Clostridium tetani, Clostridium welchii* și *Bacilus anthracis.*

Carbonatul de magneziu și oxidul de magneziu. Au capacitate de fixare atît față de apă cît și față de grăsimi. Dependent de modul de preparare carbonatul de magneziu poate fi mai ușor cu formula $3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 3H_2O$ și carbonat de magneziu ponderos cu aceeași formulă, avînd 4 molecule de apă de cristalizare. Are o reacție ușor alcalină și proprietăți răcoritoare. Se pulverizează ușor dar aderă de piele mai greu; de aceea se întrebuințează singur asociat cu alți excipienți.

Oxidul de zinc. Are o capacitate de fixare a apei și a grăsimilor și o aderență bună. Are reacție ușor alcalină. În contact cu umezeala se aglomerează. Absoarbe umiditate și bioxid de carbon din aer. Prin încălzire devine galben, dar la răcire își recapătă culoarea.

Se întrebuințează în pudre compuse, avînd acțiune protectoare, adstringentă, sicativă.

Stearații de zinc și de aluminiu. Au proprietăți aderente, lubrifiante și adstringente. Aspectul este sidefos. Mai conține în proporții variabile derivați ai acidului oleic și palmitic. Prin încălzire se topește, încălzit la temperatură ridicată se descompune punînd în libertate vapori inflamabili. Din punct de vedere chimic este neutru. Se întrebuințează singur sau în amestecuri.

Oxidul de titan. Proprietățile sînt asemănătoare cu ale oxidului de zinc. Este preferat deoarece se împrăștie ușor și dă un aspect mai plăcut preparatelor. Absoarbe razele ultraviolete cu lungimea

Scanned with OKEN Scanner

de undă 2 900—3 200 Å. Este ușor, imprimă pudrelor o culoare albă caracteristică, cu luciu specific. Se întrebuințează în pudre compuse.

Amidonul. Se întrebuințează amidonuri de orez, de cartof, de grîu și de porumb. Are capacitate de absorbție atît față de apă (1 g fixează 0,5 g apă), cît și față de uleiuri (1 g fixează 0,10 g ulei). Capacitatea de aderență și de răcorire este considerabilă. Amidonul dă pudre fine. Prezintă inconvenientul că se umflă în prezența umidității, devine cleios și se infectează ușor. Se întrebuințează singur sau asociat cu excipienți anorganici.

Pudre sicative

Acestea absorb umiditatea pielii și în general sînt constituite din talc, carbonat de magneziu, caolin, amidon la care se asociază substanțe active ca adstringente, descongestionante, antiseptice etc.

O serie de pudre conțin diferite componente solide, cum ar fi grăsimile care au rolul de a favoriza aderența amestecurilor și a mări capacitatea de lubrifiere.

Cetaceu	1,00 g
Acid salicilic	3,00 g
Amidon	10,00 g
Talc	50,00 g

M.f.pulv.

Cetaceul se dizolvă într-o mică cantitate de eter și peste această soluție se adaugă 5 g talc, triturînd pînă la evaporarea eterului. După aceea se adaugă acidul salicilic pulverizat, amidonul și restul de talc, triturînd pentru a se obține uniformizarea amestecului.

O altă metodă de preparare este aceea de a încălzi mojarul în care se topește cetaceul și a se adăuga cantități mici de amidon triturînd la omogenizare. Amidonul gresat se trece prin sită și se amestecă cu celelalte componente.

Formula de mai sus constituie un exemplu din categoria pulberilor compuse cu substanțe grase. Astfel de substanțe, cum sînt ceara, acidul stearic, alcoolul cetilic, cetaceul, se încorporează fie prin dizolvare într-un intermediu volatil și îndepărtarea acestuia, fie prin amestecarea acestor substanțe cu una dintre componente în mojar încălzit.

Pulberi pentru soluții de uz extern (spălături)

Astfel de produse sînt complet solubile și sînt destinate să fie folosite sub formă de soluții apoase deși pentru comoditate se eliberează sub formă de amestecuri pulverulente. Deoarece deseori con-

Scanned with OKEN Scanner

ţin şi substanţe aromatice volatile sînt trecute printr-o sită deasă pentru a evita aglomerările şi sînt eliberate în borcane de sticlă cu gît larg care permit manipularea uşoară de către pacient.

Sulfat de cupru Sulfat de zinc	} aa	7,5 g
Alaun		35 g
M.f.pulv.		
D.s.ext. 1 linguriţă la 1 litru de apă pentru spălături vaginale.		

Cele trei pulberi sînt cristalizate. Conţinutul în apă de cristalizare după farmacopee fiind: $CuSO_4$: $5H_2O$, $ZnSO_4$: $7H_2O$, KAl (SO_4): $12H_2O$. Se pulverizează la mojar mai întîi sulfatul de cupru, apoi se adaugă sulfatul de zinc şi alaunul şi se triturează pînă la omogenizare după care se trece prin sita V. Se eliberează în cutii de carton sau borcane de sticlă.

DIVIZAREA PULBERILOR

Prin divizare în practica farmaceutică se înţelege operaţia prin care pulberile se împart în doze unitare, fiecare reprezentînd cantitatea, ce trebuie administrată o dată.

Pulberile medicamentoase necesită o dozare precisă, ceea ce nu se poate realiza prin administrarea cu „linguriţă rasă", „vîrf de cuţit" etc. De aceea medicul precizează modul de administrare în aşa fel încît să se poată calcula doza unitară şi doza zilnică şi prescrie ca împărţirea pulberii în doze să fie executată în farmacie.

Pulberile divizate se expediază în capsule medicinale E sau în capsule de hîrtie, fiecare capsulă conţinînd o doză.

Divizarea pulberilor se poate efectua:

— *direct în capsule:* pe capsule de hîrtie deschise sau capsule speciale, respectiv pe hîrtie, din care se fac capsule prin îndoire ulterioară;

— pe cartelé de divizat, benzi etc., după care dozele se introduc în capsule.

Divizarea se poate face în trei moduri: divizarea după ochi, divizarea în funcţie de volum şi divizarea în funcţie de greutate.

1) *Divizarea după ochi* se face prin aprecierea vizuală a dozelor de pulberi aşezate în formă de conuri. Ea se poate efectua pe cartele obişnuite, pe cartele speciale, sau pe capsulele de hîrtie deschise.

a) Divizarea pe hîrtie, din care se formează ulterior capsula, sau pe capsule deschise prezintă un oarecare avantaj, fiindcă pier-

Scanned with OKEN Scanner

derea de substanță este mai mică evitîndu-se posibilitatea aderării pulberii de cartele.

Dezavantajul divizării după ochi direct pe capsule, se datorește faptului că majoritatea pulberilor divizate au culoare albă și limita bazei conului de pulbere este greu de observat.

b) În general pulberile se divizează pe cartele. Cartelele au formă dreptunghiulară și sînt confecționate din celuloid sau material plastic de diferite culori și au o flexibilitate suficientă, care permite îndoirea lor în scopul ușurării introducerii pulberilor în capsule.

Mai există și cartele speciale prevăzute la unul din capete cu un cioc care servește la deschiderea capsulelor de hîrtie înaintea introducerii pulberilor.

Pentru compararea ușoară a cantităților divizate s-au propus cartele avînd desenate pe ele o serie de cercuri concentrice.

Formarea conurilor de pulberi este influențată de mai mulți factori cum sînt forma particulelor sau efectul căderii. Pulberile sînt numai parțial izodiametrice, de aceea alunecarea particulelor și formarea conului este influențată în mare măsură de forma particulelor respective. Mai ales cristalele aciculare sau lamelare formează între ele un sistem capilar, a cărei dimensiune variază dependent de gradul de tasare.

În general, împărțirea cantității de pulbere în doze se face prin lovirea cartelei. Dacă doza de pulbere este adusă pe cartelă printr-o singură mișcare, atunci conul are o înălțime mai mică și un cerc bazal cu o suprafață mai mare, decît acela care se formează prin adăugarea treptată a pulberii.

Analizele de laborator arată că dozele divizate prin acest procedeu depășesc cu 10—14% limitele erorilor admise de farmacopee. Totuși, acest procedeu se întrebuințează în practica farmaceutică.

2) Metodele de divizare *după volum* se bazează pe ipoteza că volume egale de pulberi conțin cantități egale.

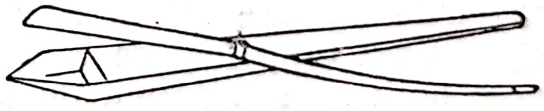


Fig. 19. — Linguriță pentru divizarea pulberilor.

Divizarea se efectuează cu ajutorul unui dispozitiv reglat în prealabil în funcție de volumul unei doze (a dozei unitare).

În ultimul timp au apărut o serie de ustensile bazîndu-se pe același principiu în formă de tuburi sau linguriță în care volumul de pulbere poate fi reglat. O pîrghie mișcată pe un arc alunecă deasupra linguriței, netezind pulberea astfel încît linguriță rămîne rasă (fig. 19).

Scanned with OKEN Scanner

Folosirea acestei metode este avantajoasă, dacă se cere divizarea unei cantităţi mari de pulbere în doze unitare numeroase. Necesităţile recepturii au impus însă găsirea unor metode mai expeditive de divizare pentru prepararea a 10—20 doze de pulbere.

Metodele de divizare după volum prezintă anumite inconveniente care se datoresc faptului că măsurarea substanţelor ce intră în componenţa pulberilor divizate, se face prin cîntărire, iar divizarea se execută după volum. Pe de altă parte intervin proprietăţile specifice fizice şi fizico-chimice ale pulberilor, ca: aderenţa, compresibilitatea, schimbarea volumului şi greutăţii specifice în raport cu acestea, ceea ce poate duce la erori.

3) Metodele de divizare *după greutate*. Metoda cea mai precisă este divizarea prin cîntărire a fiecărei doze.

După F.R. IX singura metodă obligatorie este divizarea prin cîntărire. Cîntărirea fiecărei doze în parte necesită un timp mai îndelungat. Corectitudinea şi precizia dozajului compensează acest dezavantaj.

Totuşi, s-au ivit tendinţe care caută asocierea corectitudinii şi preciziei cu rapiditate prin introducerea automatizării în cîntărirea pulberilor.

Dificultăţile ce survin la divizarea pulberilor prin cîntărire sînt în funcţie de: precizia balanţei şi proprietăţile aderente ale pulberilor. Sensibilitatea balanţei influenţează în mare măsură precizia divizării.

Divizarea prin cîntărire necesită ca să fie executată cu balanţa cea mai sensibilă, în practica farmaceutică cu balanţă de mînă.

La divizarea pulberilor după o greutate, o problemă o constituie pierderea de substanţe prin aderenţă, datorită căreia cantitatea de pulbere nu va ajunge pentru numărul de doze prescrise. În ultimul timp însă se cunosc substanţe ca derivaţii siliconici etc., care aplicate sub formă de pelicule pe platane împiedică aderenţa substanţelor.

Datorită existenţei surselor de erori farmacopeele admit o oarecare diferenţă în greutate, între dozele unitare ale pulberilor farmaceutice.

După farmacopee, la pulberile divizate se admit următoarele variaţii în greutate faţă de cantitatea prescrisă: pînă la 0,2 g $\pm$ 15%, pînă la 0,5 $\pm$ 12%, pînă la 1 g $\pm$ 10%, peste 1 g $\pm$ 8%.

În ceea ce priveşte determinarea cantitativă substanţa activă se determină pe cantitatea necesară prelevată dintr-un amestec de cel puţin 5 doze şi se raportează la greutatea prescrisă.

Scanned with OKEN Scanner

CAPSULE DE HÎRTIE

Capsulele de hîrtie (*capsulae papiraceae*, pachete) constituie un ambalaj pentru pulberile divizate care reprezintă doze individuale pînă la consumarea medicamentului. Spre deosebire de capsulele medicinale acestea se aruncă după utilizarea preparatului.

Pentru ambalarea pulberilor divizate în greutate de cîteva centigrame pînă la cîteva grame se întrebuinţează capsulele, iar pentru cantităţi mai mari se întrebuinţează pungile de hîrtie (*pugillum*) sau cutiile de carton.

Hîrtia de bună calitate constituită aproape în întregime din celuloză este indiferentă din punct de vedere chimic faţă de majoritatea substanţelor. Sînt unele substanţe însă, cu care hîrtia cu timpul devine incompatibilă, ca de exemplu, P.A.S.-ul, rezorcina etc. În schimb, hîrtia nefiind perfect compactă, absoarbe umiditatea într-o mare măsură şi lasă să treacă gazele. Totuşi, pentru majoritatea pulberilor hîrtia asigură o protecţie suficientă faţă de agenţii atmosferici, mai ales pentru un timp relativ scurt deoarece capsulele de hîrtie se folosesc pentru pulberile preparate în farmacie.

Există însă o serie de substanţe higroscopice, eflorescente sau sensibile faţă de bioxidul de corbon din atmosferă, care necesită un ambalaj impermeabil faţă de agenţii atmosferici. Pentru acest scop se impregnează hîrtia cu parafină (hîrtie parafinată). În aceleaşi scopuri se întrebuinţează şi hîrtia pergaminată sau siliconată.

Capsulele de hîrtie sînt fabricate din bucăţi de hîrtie dreptunghiulare, îndoite în două în aşa fel încît cele două părţi să se suprapună iar cele două margini libere să poată fi îndoite de două ori, servind pentru formarea capsulei. Capsulele se închid îmbucînd cele două extremităţi în aşa fel, ca să ia forma unui plic. În raport cu mărimea şi capacitatea lor sînt numerotate cu numerele 1, 2, 3, 4. Confecţionarea capsulelor de hîrtie este prezentată în figura 20.

Alegerea tipului de capsulă de hîrtie — hîrtie simplă sau cerată — este în funcţie de natura pulberii. În capsule de hîrtie simplă se ambalează pulberile care cu timpul eliberează o anumită cantitate de umiditate, pulberi care sînt puţin sensibile faţă de agenţii atmosferici. În capsule cerate se ambalează pulberile divizate care sînt sensibile faţă de bioxid de carbon, care absorb umiditatea, precum şi cele care conţin componente volatile.

Astfel se eliberează în capsule cerate următoarele: extractele uscate (care absorb umiditatea), pulberea de digitală care sub influenţa umidităţii se alterează principiile active, cărbunele medicinal, căruia îi scade capacitatea de absorbţie, pepsina, compuşii cu

Scanned with OKEN Scanner

brom și iod, care se umezesc, carbonatul de amoniu care se volatilizează formînd amoniac și bioxid de carbon, diuretina care se transformă parțial în carbonat sub acțiunea bioxidului de carbon.

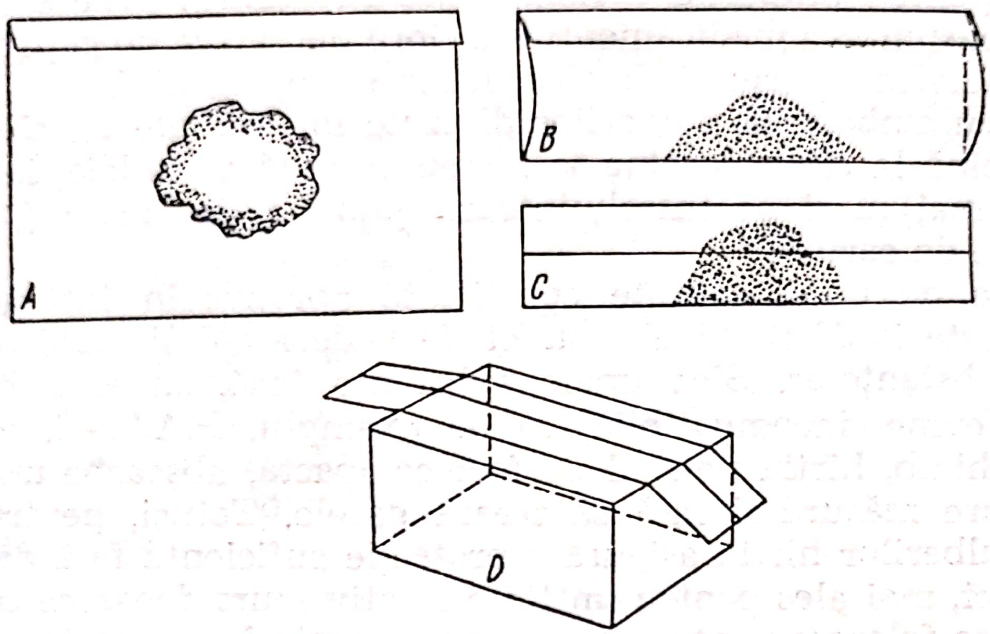


Fig. 20. — Confecționarea capsulelor de hîrtie.

Se eliberează tot în capsule cerate pulberile care conțin uleiuri volatile, substanțe care se volatilizează (mentolul, camforul).

Introducerea pulberilor în capsule (Umplerea capsulelor)

Capsulele de hîrtie se îndoiesc cam la a treia parte din lungimea lor, astfel încît partea mai lungă a capsulei formează o pungă deschisă prin care se introduce pulberea divizată în prealabil, pe cartele, apoi se închide îmbucînd cele două extremități.

De cele mai multe ori însă capsulele se desfac greu deoarece aderă una de alta. Pentru a rezolva problema deschiderii capsulelor s-au propus diferite metode.

O metodă convenabilă constă în lipirea ușoară a capsulelor între ele pe partea exterioară cu o picătură de lipici iar la tracțiunea ușoară care se produce în momentul îndepărtării capsulei încărcate de cea goală, capsulele se deschid în formă de armonică. Se recomandă evitarea procedeului de deschidere prin suflare care nu este igienic.

Scanned with OKEN Scanner

CAPSULE MEDICINALE

Spre deosebire de capsulele de hîrtie care nu reprezintă decît un simplu ambalaj, unele capsule cum sînt cele amilacee sau cele gelatinoase sînt învelișuri care se înghit odată cu medicamentele pe care le conțin. De aceea capsulele amilacee și capsulele gelatinoase se numesc și *capsule medicinale*.

F.R. IX. dă următoarea definiție: Capsulele sînt preparate farmaceutice destinate uzului intern care conțin substanțe medicamentoase solide sau lichide divizate în învelișuri din amidon, gelatină sau alte substanțe inerte.

Capsule din amidon

Capsulele amilacee *(capsulae amylaceae)*, denumite și hostia, cașete sau buline, sînt folosite încă de mult timp la condiționarea medicamentelor. Se prepară din amidon și au forma de cilindri plați cu diametre puțin diferite astfel încît se pot închide prin suprapunere și ușoară presare.

În timp ce capsulele de amidon se utilizează pentru medicamente solide, în special pulberi, cele din gelatină se folosesc și pentru medicamente semisolide sau lichide.

Capsulele amilacee devin moi și alunecoase prin înnmuiere în apă, putînd astfel fi înghițite cu destulă ușurință.

Capsulele amilacee se utilizează în farmacie pentru divizarea și dozarea pulberilor de uz intern.

Cașetele oferă o serie de avantaje: mascarea gustului și mirosului medicamentelor, divizarea mai corectă a substanței, resorbție bună și neutralitatea fiziologică a învelișului. Ele prezintă însă dezavantajul că nu pot fi folosite din cauza porozității lor, decît pentru substanțele uscate (pulberi, granule).

Preparare. Ca materii prime sînt utilizate diverse tipuri de amidon: grîu, cartofi, porumb și orez, care vor corespunde condițiilor de calitate prevăzute în farmacopee.

Prepararea capsulelor din amidon se efectuează în așa-numitele cuptoare de hostii, cu ajutorul unor prese alcătuite din două plăci metalice încălzite și prevăzute cu cca 100-200 orificii pentru capace și respectiv cutii. La acest aluat se recomandă adăugarea unor conservanți. Prin presiune aluatul se repartizează egal între cele două plăci, iar după o scurtă încălzire hostia întărită se extrage cu atenție din formă. Într-o oră se pot obține cca 10 000-12 000 jumătăți de

Scanned with OKEN Scanner

capsule. Capsulele proaspete fiind foarte friabile, ele trebuie să fie depozitate un anumit timp (cca 48 ore) într-o cameră umedă. Abia după acest interval ele pot fi prelucrate în continuare și anume stanțate manual și separate jumătățile capac de cele cutie. Umplerea și închiderea capsulelor poate fi efectuată fie manual fie semi sau complet automat. Semiautomat pot fi umplute și închise de pildă pînă la 5 000 capsule pe oră.

Controlul capsulelor se efectuează la locul preparării lor la anumite intervale în timpul procesului de producție.

Capsulele trebuie să aibă formă regulată, suprafața lucioasă, marginile întregi, rezistente la manipulare, albe, fără gust și fără miros. Introduse în apă trebuie să se îmbibe și să se înmoaie transformîndu-se într-o pastă moale.

Capsule gelatinoase

Capsulele gelatinoase sînt învelișuri de gelatină care servesc pentru administrarea unor medicamente cu gust sau miros neplăcut.

Clasificarea capsulelor gelatinoase poate fi făcută după duritatea pereților cînd se disting: capsule gelatinoase elastice sau moi și capsule gelatinoase tari, cu capac sau operculate.

În funcție de modul de preparare *capsulele gelatinoase* pot fi clasificate în: capsule obținute prin scufundare (imersie), capsule stanțate, capsule obținute prin picurare, capsule cu capac.

Capsule gelatinoase moi

Capsulele gelatinoase moi au formă ovoidă, alungită și uneori formă sferică. Datorită elasticității pereților ele se deformează ușor și de aceea pot fi înghițite chiar atunci cînd au un volum apreciabil. Cel mai adesea pot conține între 0,50—5 g de substanță medicamentoasă. Capsulele gelatinoase de formă sferică au capacitate mai mică, se numesc perle și se prepară mecanizat.

Capsulele gelatinoase moi se prepară cu ajutorul unor tipare metalice prin imersie.

Prepararea se realizează în 4 faze de lucru: prepararea masei gelatinoase; obținerea capsulei; umplerea; închiderea.

Prepararea masei. Marea majoritate a formulelor sînt constituite din gelatină, glicerină și apă.

Cantitățile pot varia în funcție de proprietățile fizico-chimice ale gelatinei și mai ales vîscozitatea soluțiilor. Desigur că propor-

Scanned with OKEN Scanner

ţia de gelatină este determinată şi de forma, mărimea şi mai ales de rigiditatea cerută pereţilor capsulelor. Unele formule prevăd prezenţa unui conservant.

Exemple de formule:

1) gelatină 100 g, glicerină 50 g, apă 125 g;
2) gelatină 25 g, glicerină 50 g, apă 25 g;
3) gelatină 24 g, glicerină 18 g, apă 47 g, sirop 7 g, gumă arabică 6 g;
4) gelatină 30 g, glicerină 10 g, apă 60 g,
   gelatină 23 g, glicerină 45 g, apă 32 g
   (formulă pentru capsule moi);
5) gelatină 22 g, glicerină 9 g, sorbitol 4 g, nipasol 0,17 g, apă 48 g;
6) gelatină 22 g, glicerină 13 g, sorbitol 1,2 g, nipasol 0,18 g, apă 45,8 g;
7) gelatină 18 g, zahăr 15 g, glicerină 9 g, sorbitol 9 g, nipasol 0,18 g, apă 40 g;
8) gelatină 16 g, glicerină 5 g, sorbitol 2,5 g, nipasol 0,12 g, apă 36 g.

Prepararea masei gelatinoase şi obţinerea capsulelor

Gelatina mărunţită se înmoaie cu apă timp de o jumătate de oră, se adaugă glicerina şi se încălzeşte amestecul pe baia de apă pînă la dizolvarea gelatinei. În amestecul menţinut pe baia de apă se cufundă formele metalice în prealabil unse cu ulei de vaselină sau de silicon şi răcite 20—30 de minute în frigider la 3—6°. Se scoate forma acoperită cu un strat de masă gelatinoasă, se roteşte în toate sensurile, se lasă să se scurgă masa de prisos.

Se lasă să se întărească la loc răcoros, jumătate de oră sau la frigider la 5° şi apoi se scot de pe formă, trăgîndu-se cu o smucitură. Se taie cu foarfeca la nivelul capsulei prelungirea rămasă de la masa aderentă de piciorul formei. Aceste învelişuri se aşază pe o sită şi se usucă în etuvă la 20—25°.

Încălzirea masei gelatinoase se face la temperatura de 75°; o temperatură mai ridicată scade considerabil vîscozitatea şi capacitatea de gelificare a gelatinei. Pentru ca să nu se introducă aer în masă în timpul încălzirii amestecarea se face foarte lent. Spuma formată deasupra masei fluidificate se îndepărtează. La sfîrşit masa omogenă obţinută se lasă să stea în repaus la 60° timp de 1 oră pentru degajarea bulelor de aer. Aerul rămas în masa gelatinoasă face ca pereţii capsulei să fie neomogeni şi puţin rezistenţi, putîndu-se rupe în locul unde se găsesc bule.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru ca să nu rămînă impurităţi mecanice sau bucăţi de gelatină nedizolvate masa fluidă se trece prin strat dublu de tifon, flanelă sau postav, dependent de consistenţă.

Suprafaţa formelor metalice trebuie să fie poleită, să nu aibă zgîrieturi sau pete de rugină ceea ce împiedică scoaterea capsulei de pe forme.

Masa gelatinoasă se menţine pe baia de apă la temperatura de 48—50°; la temperaturi mai mari apa se evaporă parţial. Este necesar să se controleze vîscozitatea masei şi greutatea specifică (la 60° este 1,10—1,12). Cînd masa devine foarte vîscoasă trebuie să se adauge apă distilată. Dacă masa este foarte fierbinte şi prea fluidă, stratul este subţire; cu o masă rece şi consistentă stratul format va fi gros şi neuniform. De aceea este necesar să se menţină densitatea şi temperatura potrivită.

Umplerea capsulelor. Operaţia se face prin diferite procedee dependent de starea de agregare a substanţei active şi de numărul de capsule preparate.

Capsulele goale se sprijină pe suporturi speciale cu orificiul în sus.

Substanţele lichide se introduc în capsule cu pipeta, biureta sau alte dispozitive asemănătoare celor de umplut fiole. Substanţele vîscoase sînt încălzite pentru a le micşora vîscozitatea. Substanţele solide (pulberile) se amestecă de obicei cu un lichid — ulei vegetal sau ulei de parafină. În anumite cazuri se lucrează sub presiune. Cînd amestecul este prea vîscos sau neomogen umplerea se face cu ajutorul unui rezervor ce poate fi încălzit şi prevăzut cu un agitator.

Se determină greutatea conţinutului primei capsule, iar restul se umple la acelaşi nivel.

Se cere să se lucreze atent, curat, deoarece dacă marginea capsulei se va uda cu lichid uleios, ele nu se vor putea închide. Nu se introduc în capsule gelatinoase soluţii apoase sau alcoolice, deoarece acestea înmoaie amestecul.

Substanţe ca gaiacolul, creozot, esenţe etc., care pot irita mucoasa stomacală, se diluează cu ulei vegetal; se adaugă 3—4 părţi ulei vegetal pentru fiecare parte de substanţă iritantă.

Închiderea capsulelor. De la umplere şi pînă la închidere, capsulele nu se mai manipulează deoarece apăsările chiar uşoare pot duce la evacuarea conţinutului care va murdări marginile orificiului şi îngreuiază închiderea. De aceea, închiderea are loc pe acelaşi suport unde se face umplerea. Se aduc cu ajutorul unei pensule sau baghete de sticlă cîteva picături de soluţie de masă

Scanned with OKEN Scanner

topită și se astupă orificiul. Prima picătură formează capacul și închide capsula, iar celelalte îi oferă o formă ovoidă.

Închiderea se poate realiza și cu un dispozitiv termoelectric. Acesta se pune la gîtul capsulei cînd masa gelatinoasă se topește și închide orificiul. După închidere capsulele se usucă în curent de aer sau la etuvă la 20—25° tot cu aer ventilat.

Controlul capsulelor. Capsulele gelatinoase moi trebuie să fie elastice, relativ transparente, nu trebuie să aibă bule de aer sau impurități mecanice. Închiderea trebuie să fie netedă, rotunjită. Temperatura de topire a peliculei trebuie să fie de 42—48°. Soluția apoasă a capsulei gelatinoase 5% nu trebuie să aibă miros neplăcut. 10 ml din această soluție să nu dea reacția pentru metale grele. 0,5 g capsule gelatinoase trebuie să se dizolve în 2 ore într-o soluție acidă formată din 0,25 g pepsină, 2 ml acid clorhidric diluat și 98 ml apă menținute la 37—38°.

Ambalare. Se eliberează în cutii separate între ele cu hîrtie pentru a evita lipirea la variații de temperatură.

Conservare. La loc uscat și cald. Temperatura să nu depășească 30°C. Să nu se conserve într-o atmosferă umedă cînd gelatina se umflă, suprafața devine opacă, iar uneori se acoperă cu ciuperci.

Prepararea capsulelor prin presiune (stanțate)

Capsulele gelatinoase pot fi preparate și prin includerea substanței medicamentoase între două plăci de gelatină care apoi sînt supuse presării.

Procedeul preparării foilor de gelatină care se execută în industrie cu ajutorul unor cilindri răciți cu apă. Foaia de gelatină se plasează pe o placă de metal încălzită pe care se găsesc tipare corespunzătoare jumătăților de capsule și ia forma acestor tipare. În continuare se introduce în fiecare jumătate de capsulă astfel formată medicamentul dozat care este de obicei lichid se aplică a doua foaie de gelatină și se sudează prin termosudare.

Capsulele obținute prin presare sînt mai dure și de regulă mai mici decît cele preparate prin imersie. Cel mai adesea se obțin capsule sferice denumite și perle. Mai rar se fabrică prin această metodă capsule ovoide denumite capsulene.

Capsulele obținute prin acest procedeu pot fi recunoscute prin prezența unei linii mediane circulare care reprezintă locul de sudare. De asemenea ele sînt umplute numai pe jumătate.

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea cu matriţe rotative. O perfecţionare a procedeului descris anterior a fost realizată prin înlocuirea plăcilor cu cilindri rotativi.

Procedeul de fabricare se bazează pe acţiunea a două valţuri cu rotaţie inversă şi care au scobituri de mărimea capsulelor. Între aceste două valţuri se introduc în sens vertical două benzi de gelatină din care se vor forma cele două jumătăţi ale capsulei, o dată cu introducerea substanţei care constituie conţinutul. Întregul proces de fabricaţie este automat. Deoarece valţurile pot fi schimbate, se pot adapta diverse forme de capsule (sferice, ovoide, lunguiețe). De asemenea, dat fiindcă stanţarea se face din două benzi de gelatină, acestea pot fi colorate diferit, după indicaţiile producătorului.

Avantajul acestui procedeu constă în faptul că capsulele se umplu complet şi se exclude prezenţa aerului. Protecţia faţă de lumină poate fi obţinută prin colorarea pereţilor de gelatină. Soluţiile foarte vîscoase, suspensiile şi chiar pulberile, pot fi introduse dacă se adaptează sisteme de umplere adecvate.

Capsule obţinute prin picurare

Principiul constă în faptul că operaţia de umplere şi de formare a capsulelor se face concomitent. Printr-un tub interior soluţia medicamentoasă trece într-un tub exterior care îl înconjoară pe primul

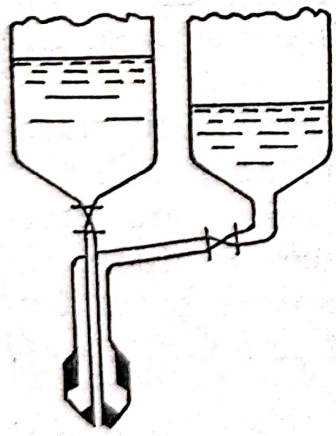


Fig. 21. — Schema preparării capsulelor prin picurare: 1) — vas cu soluţia de umplere; 2) — vas cu soluţia de gelatină; 3)—4) — robinete.

şi în care se află soluţia de gelatină (fig. 21). Se formează o picătură de medicament înconjurată de un strat de gelatină care se solidifică deoarece picăturile cad într-un mediu de primire convenabil, cum este uleiul de parafină. Mărimea capsulei poate varia dacă se ajustează viteza de scurgere a soluţiei de medicament. Acest procedeu este realizat în maşinile Globex care au un randament de

Scanned with OKEN Scanner

30.000 capsule/oră. În aceste capsule de formă sferică, transparente, se pot introduce medicamente uleioase. Industria fabrică astfel de capsule cu vitamina A, vitamina F etc.

Capsule gelatinoase cu capac

Prin capsule gelatinoase cu capac se înţelege o categorie de capsule preparate din gelatină, de formă cilindrică, formate din cîte o pereche de semicapsule cu diametre care diferă foarte puţin,

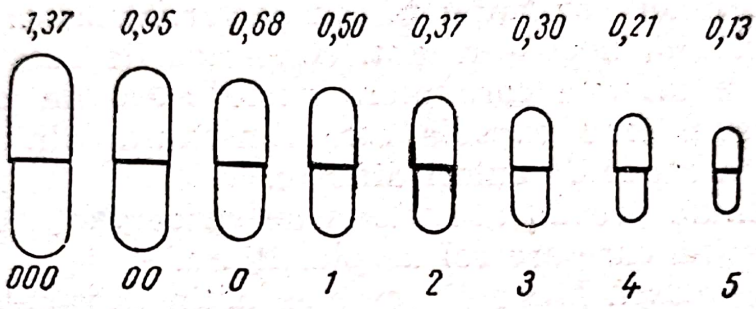


Fig. 22. — Capsule operculate. Cifrele de sus reprezintă volumul în ml la greutatea specifică 1, iar cele de jos numerotarea capsulelor.

cea cu diametrul mai mare servind drept capac. Aceste capsule se mai numesc şi capsule operculate, gelule, capsule tari sau capsule dure. Capsulele gelatinoase cu capac au rolul unor recipiente care pot conţine medicamente între 0,13 ml şi 1,30 ml. Există opt dimensiuni de capsule numerotate în ordine crescîndă a capacităţii de la 5 la 000 (fig. 22).

Fabricarea capsulelor goale

Materia primă principală pentru prepararea capsulelor cu capac este gelatina la care se adaugă după necesitate substanţe opacifiante, colorante şi conservante.

Gelatina. Gelatina se poate obţine în urma unui proces de hidroliză acidă (gelatina tip A) din piei de porc sau prin hidroliză alcalină (gelatina tip B) din piei şi mai ales din oase de viţel sau alte bovine. Indiferent de proveniență gelatina trebuie să corespundă anumitor norme de puritate. Astfel, gelatina nu trebuie să aibă gust sau miros dezagreabil, procentul de metale grele trebuie să fie foarte redus, conţinutul în cenuşe şi grăsimi este de asemenea limitat.

Scanned with OKEN Scanner

Este important să se cunoască conținutul în anhidridă sulfuroasă de care depinde compatibilitatea gelatinei cu coloranții.

Din punct de vedere bacteriologic se impune absența florei patogene cu atenție specială față de colibacili, iar numărul de germeni nepatogeni nu trebuie să depășească 10 000/gram. Se controlează indicele Bloom, vîscozitatea și alte caracteristici, cum ar fi granulometria care trebuie să fie uniformă, de o anumită mărime.

Opacifianți. Ca opacifiant se folosește bioxidul de titan care se suspendă în soluția apoasă de gelatină încălzită la 57°. Bioxidul de titan poate juca și rolul de colorant pentru culoarea albă.

Coloranți. Gama de coloranți este destul de restrînsă, utilizîndu-se de obicei cinci substanțe: galben de tartazină, amarant, eritrozină, indigo carmin, negru-brillant. Amestecurile acestora pot duce la 44 de tonuri diferite care oferă peste 1 000 de posibilități de combinări diverse cînd capsula este constituită din împerecherea unui corp cu un capac de culori diferite.

Unele formule prevăd adăugarea de conservanți, agenți tensioactivi sau glicerină care are rol de plastifiant.

Prepararea masei. Masa din care se obțin capsulele este constituită din 1 parte gelatină și 2 părți apă. Gelatina se lasă să se îmbibe cu apa la rece apoi se încălzește amestecul la 57° în recipiente cu manta confecționate din oțel inoxidabil. După obținerea soluției se lasă în repaus cîteva zile pentru a se degaja bulele de aer. În final, rezultă o soluție limpede. Toate caracteristicile soluției sînt controlate și corectate dacă este nevoie.

Fabricarea capsulelor se face cu mașini în întregime automatizate, cele două părți ale capsulei fiind obținute concomitent.

În final se face un control amănunțit pentru a înlătura capsulele care au defecte.

Alegerea capsulelor

Mărimea. Prima problemă în alegerea capsulelor este fixarea mărimii potrivite. Determinarea volumului necesar pentru un anumit amestec de pulberi, granulate sau granule, nu este o problemă ușoară. Aceasta se rezolvă ținînd seama de densitatea amestecului. Una din metode pentru alegerea mărimii capsulelor este determinarea volumului aparent al materialului de umplere centrifugat.

Culoarea. O a doua problemă este alegerea culorii capsulelor. Această alegere se face ținînd seama de o serie de considerente care se referă la: protejarea conținutului față de lumină, mascarea conținutului, efect psihologic, identificare etc

Scanned with OKEN Scanner

Pentru substanţele fotosensibile se recurge la capsule colorate, eventual opace. Cea mai bună protecţie împotriva luminii este asigurată de capsule opace (care conţin bioxid de titan) de culoare neagră. Culoarea roşie dă de asemenea rezultate foarte bune.

Mascarea conţinutului este utilă uneori cînd amestecul nu este destul de omogen; ca aspect general nu are o culoare uniformă etc.

Din punct de vedere psihologic se pot avea în vedere unele elemente care măresc încrederea bolnavului. Alegerea culorii se poate face şi dependent de substanţa inclusă şi de acţiunea terapeutică.

Coloraţia capsulelor este un element preţios pentru a identifica sau pentru a deosebi un produs de altele similare. În spitale această posibilitate de identificare este foarte utilă atît pentru personalul medical cît şi pentru bolnavi. Diferenţierile sînt foarte nete avînd în vedere gama numeroasă de culori avută la dispoziţie şi posibilitatea ca cele două părţi ale capsulei să fie deosebit colorate.

Umplerea capsulelor

Umplerea capsulelor goale este aparent o operaţie simplă. În procesul de producţie apar însă o serie de factori de care trebuie să se ţină seama pentru a se asigura o dozare exactă a conţinutului.

Elementele cele mai importante sînt: omogenitatea materialului, proprietăţile sale de curgere şi compresibilitatea. Proprietăţile reologice specifice şi în primul rînd curgerea materialului influenţează operaţia de umplere.

Unele substanţe, datorită structurii lor particulare nu curg sau au o comportare nefavorabilă la tasare. Astfel, bicarbonatul de sodiu, sărurile de chinină nu pot fi introduse ca atare în capsule deoarece umplerea nu se face uniform.

Pentru ameliorarea caracteristicilor de curgere se pot lua o serie de măsuri: folosirea unui material cu umiditate foarte redusă, umiditatea localului în care se face operaţia de umplere trebuie controlată, substanţele trebuie să aibă particule de formă regulată şi de mărimi apropiate. În cazul unor anumite substanţe şi mai ales în cazul formulelor complexe, materialul este supus unui tratament prealabil, o granulare în care granulatele nu trebuie să depăşească 0,5 mm.

Dispozitive de umplere. Umplerea se poate realiza cu dispozitive manuale sau cu maşini.

Scanned with OKEN Scanner

Umplerea extemporanee a capsulelor se face cu mici dispozitive manuale (geluriene).

Pentru umplerea capsulelor există dispozitive manuale, care pot fi reglate, după dorință, pentru mărimile respective.

În funcție de mărimea dozelor de medicament prescrise se aleg capsule de mărime potrivită. La nevoie se ajustează cantitatea cu lactoză.

În capsule de gelatină se pot elibera și amestecuri plastice. Masa rulată în cilindri cu diametru potrivit se împarte prin tăiere în doze unitare care se introduc în capsule. Unele extracte sau uleiuri transformate într-o masă asemănătoare cu masa pilulară pot fi introduse în capsule de gelatină cu capac.

Mașinile de umplut capsule pot fi semiautomate sau automate. Funcționarea mașinilor de umplere se bazează pe mai multe sisteme de dozare: măsurarea cu ajutorul unui disc, măsurarea cu ajutorul unui șurub, măsurarea prin comprimare cu un scufundător și măsurarea cu tuburi.

Alegerea tipului de mașină se face dependent de caracteristicile materialului. Ultimele două metode pot fi aplicate fără să fie necesară granularea, eventual cu adaos de lubrifianți.

Închiderea capsulelor. Închiderea capsulelor umplute se face prin aplicarea capacului cu ajutorul aerului comprimat. Capsulele au tendința să se deschidă dacă sînt supuse vibrațiilor sau unor mișcări bruște care sînt inevitabile la operația următoare de numărare care se face cu mare viteză sau în cursul manipulărilor ulterioare. Acest inconvenient poate fi înlăturat prin asigurarea închiderii capsulelor prin sudare sau prin sisteme speciale.

Sudarea poate fi realizată imediat după închidere prin topirea gelatinei în anumite puncte ale zonei în care capacul se află peste corpul capsulei cu ajutorul unor ace metalice încălzite. O altă metodă este aplicarea cu mașini speciale prin lipire a unor benzi de gelatină eventual de altă culoare decît capsula. În afara capsulelor standard există capsule speciale, cum sînt capsulele Snap-fit și cele denumite Lok-Kaps, care printr-o construcție specială asigură închiderea.

Capsulele goale se livrează de producători închise. Păstrarea capsulelor se face la o temperatură de cca 24° și la umiditate relativă de 35—70%.

La temperatură ridicată și umiditate scăzută capsulele devin fragile și se crapă ușor. În prezența umidității ridicate capsulele devin moi și se deformează.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul capsulelor

Timpul de dezagregare și viteza de dizolvare. Determinarea timpului de dezagregare este una din principalele probe la care sînt supuse capsulele gata de a fi folosite terapeutic. Viteza de dezagregare depinde în primul rînd de calitatea gelatinei și a celorlalte materii prime folosite la prepararea ei, de metodele de folosire, de buna păstrare. Timpul de dezagregare poate fi determinat în apă sau în sucurile gastrice artificiale (și apoi în sucuri enterice în cazul capsulelor care trebuie să reziste la sucul gastric).

Desfacerea capsulelor are loc în general în două faze. Într-un prim moment se petrece ruperea capsulei în punctul cel mai slab cu eliberarea unei părți a conținutului. În a doua fază învelișul se dizolvă aproape în întregime, iar conținutul trece complet în lichid, dînd naștere, după caz, unor soluții limpezi sau unor suspensii mai mult sau mai puțin opalescente.

PILULE

Pilulele *(pilulae)* sînt preparate farmaceutice solide, de formă sferică, cu o greutate de aproximativ 0,20—0,50 g, obținute prin modelare din una sau mai multe substanțe active, cu adaos de diferiți excipienți, destinate administrării interne.

Pilulele sînt medicamente care au cunoscut o mare popularitate în trecut, și-au pierdut din însemnătate mai ales în urma apariției comprimatelor și capsulelor gelatinoase, forme farmaceutice mai stabile, mai comode la administrat și cu o eficacitate mai sigură.

Ca preparate farmaceutice pilulele prezintă avantajul că oferă posibilitatea administrării de doze unitare într-o formă concentrată, maschează gustul și mirosul dezagreabil al unor medicamente, asigură o conservare satisfăcătoare a componentelor și pot fi dirijate să acționeze în intestin dacă sînt acoperite cu învelișuri gastrorezistente.

Pilulele prezintă însă dezavantajul că necesită operații de preparare mai complicate și durata de preparare este mai mare față de alte forme farmaceutice similare, cum ar fi comprimatele sau cașetele. În plus, conservarea este limitată deoarece în timp pierd din umiditate, ceea ce face să nu se mai desfacă în timp util în tubul digestiv.

Scanned with OKEN Scanner

Sub formă de pilule se prescriu numeroase medicamente active lichide, moi și mai ales solide, a căror doză unitară este mică (de ordinul centigramelor) și care pot fi prelucrate într-un amestec potrivit. Rareori astfel de substanțe dau singure un amestec care să aibă caracteristicile dorite și să poată fi transformat în pilule.

Pentru a se putea obține așa-numita *masă pilulară,* este nevoie să se adauge o substanță lichidă, moale sau solidă sau un amestec din acestea. Aceste substanțe adăugate fie în scopul diluării substanței active dar mai ales pentru realizarea masei pilulare se numesc *excipienți pilulari.* Alegerea lor este determinată de caracteristicile fizico-chimice ale substanțelor active prescrise.

Sub formă de pilule se pot prescrie substanțe chimice de natură anorganică sau organică, pulberi și extracte de natură vegetală, uleiuri, gume, săpun etc. Substanțele medicamentoase se pot împărți în trei grupe: substanțe cristaloide solubile sau insolubile, substanțe cu caracter coloidal hidrofil și substanțe cu caracter coloidal hidrofob, această grupare prezentînd importanță pentru alegerea substanțelor ajutătoare și a modului de lucru.

EXCIPIENȚI PILULARI

La prelucrarea pilulelor se urmărește realizarea unei consistențe potrivite. Masa pilulară poate fi considerată un gel format dintr-un amestec plastic și elastic în care sînt prezente substanțe lichide, moi sau solide sau un amestec al acestora.

Rezinele pot forma o masă pilulară satisfăcătoare dacă li se adaugă un lichid (alcool diluat). În cazul substanțelor cu caractere hidrofil, lipsite de proprietăți adezive, se adaugă un excipient aglutinant cum este mucilagul de tragacanta sau alt gel de gume sau macromolecule. Lichidele sau extractele moi sînt asociate cu excipienți absorbanți cum este pulberea de licviriție, lactoza etc.

La realizarea consistenței masei pilulare contribuie excipienți potriviți, solizi, moi sau fluizi, adăugați în proporții corespunzătoare.

Excipienții folosiți la prepararea pilulelor trebuie să fie inerți terapeutic, să asigure obținerea masei pilulare, să nu reacționeze cu substanțele active, să nu mărească volumul pilulelor, să asigure dezagregarea pilulelor în tubul digestiv și să favorizeze conservarea și păstrarea pilulelor.

Alegerea acestora trebuie să fie judicios făcută, dependent de natura și cantitatea substanței medicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICAREA EXCIPIENȚILOR

După rolul pe care îl au în obținerea masei, excipienții pilulari se pot clasifica în: *aglutinanți, dezagreganți, de consistență* și *diluanți.*

Excipienții aglutinanți sau *adezivi* sînt substanțe care contribuie la formarea masei pilulare și se folosesc de obicei alături de substanțele active care sînt insolubile în solvenți obișnuiți (apă, alcool) sau care formează soluții insuficient de vîscoase.

Din această categorie fac parte: glucoza, siropul de zahăr, mierea, tragacanta, guma arabică, glicerolatul de amidon.

Excipienți dezagreganți. Contribuie la desfacerea pilulelor în organism fie datorită solubilității, fie datorită capacității de a se umfla și de a sparge pilulele. În general, excipienții aglutinanți, de consistență sau diluanți au și proprietăți dezagregante, de aceea nu se adaugă neapărat un excipient cu funcție de dezagregant ca la comprimate.

Excipienți de consistență. Se folosesc în cazul prescrierii de substanțe active lichide sau moi, substanțe care nu permit obținerea unei mase vîrtoase. Din această grupă fac parte pulberile absorbante, cum sînt pulberile vegetale, amidonul, caolinul etc. O parte din excipienții de consistență pot îndeplini în același timp și rol de excipienți aglutinanți și dezagreganți.

Excipienți diluanți. Se adaugă în cazul în care se prescriu substanțe puternic active în cantități mici pentru a se obține pilule de greutate corespunzătoare (0,20—0,30 g).

Excipienții pilulari se pot clasifica și după starea lor de agregare în excipienți lichizi, moi și solizi.

EXCIPIENȚI LICHIZI

Aceștia contribuie la realizarea masei pilulare fie prin umectare sau dizolvarea parțială a substanțelor solubile pentru a forma un amestec adeziv, fie datorită vîscozității sau proprietăților lor coloidale. În acest scop se întrebuințează apă, alcool, glicerină, sirop, miere, mucilagii de gumă arabică, tragacanta, metilceluloză, alcool polivinilic, polivinilpirolidonă etc.

Apa distilată. Apa poate aglutina unele substanțe cu caracter coloidal, cum ar fi rezinele. Singură se folosește mai rar deoarece formează o masă care se sfărîmă după uscare. Este necesar să se adauge un excipient aglutinant care să contribuie la legarea masei

Scanned with OKEN Scanner

(gumă arabică, tragacanta, amidon etc.). Apa nu se folosește în cazurile în care prezența sa provoacă reacții între componente.

Alcoolul se folosește în special la prepararea pilulelor cu rezine sau gumirezine. Alcoolul dizolvă parțial rezinele, iar soluția concentrată rezultată dă adezivitate masei pilulare. Alcoolul concentrat duce însă la întărirea rapidă a masei pilulare. De aceea se recomandă folosirea alcoolului de 70°.

Glicerina are capacitatea de a forma cu substanțele active o masă plastică. Față de apă și alcool conferă masei pilulare o bună adezivitate și umiditate corespunzătoare. Pilulele pot fi păstrate timp mai îndelungat deoarece masa pierde umiditatea mai lent. Glicerina favorizează dezagregarea pilulelor în organism. Se folosește în proporție de pînă la 10% de obicei asociată cu apă, sirop; intră în compoziția gelului de tragacanta.

Siropul simplu aglutinează destul de ușor masa pilulară și împiedică întărirea ei. În cantități mari duce la o masă moale.

Siropul de glucoză are proprietăți adezive superioare siropului simplu și dă pilule care se dezagregă ușor. Se poate asocia cu lactoză, dextrină și amidon. Alături de amidon se obțin pilule plastice cu aspect corespunzător care se dezagregă în 15—20 minute.

Mucilagul de alcool polivinilic 2% are capacitatea de a aglutina masa și dă pilule care se dezagregă ușor.

Mucilagul de gumă arabică și *mucilagul de tragacanta* folosite ca excipienți aglutinanți prezintă dezavantajul că dau pilule care se întăresc în timp. Se asociază de obicei cu glicerina.

Amidonul lichefăcut. Este un produs obținut prin hidroliza parțială a amidonului în mediu acid care se prezintă ca un lichid vîscos, incolor sau slab gălbui, fără miros, cu gust dulce. Conține glucoză, dextrină și maltoză și 20% apă. Dă rezultate bune deoarece permite obținerea unei mase plastice cu o bună dezagregare. Se adaugă în proporție de 25% față de cantitatea de pulberi.

EXCIPIENȚI MOI

Extractele moi (licviriție, gențiană, păpădie) sînt uneori folosite. Umiditatea din extractele moi scade în timp, pilulele devin rigide și durata de dezagregare crește, ceea ce constituie un dezavantaj.

Gelul de tragacanta. Este cel mai folosit în practică și se pretează la prelucrarea diferitelor substanțe în pilule (substanțe chimice anorganice, uleiuri eterice, balsamuri, creozot). Are proprietăți aglutinante, umectante și emulsionante.

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea glicerogelului de tragacanta se face din: tragacantă 10 g, glicerină 10 g, apă 80 g. Se triturează tragacanta cu glicerina și se adaugă treptat apa încălzită la 100°. Se lasă în repaus 24 ore, după care se omogenizează prin triturare.

Gelul de metilceluloză se prepară astfel încît rezultă o masă moale care eventual se asociază cu glicerină. Este un bun aglutinant și totodată permite emulsionarea uleiurilor volatile sau produselor lipofile. Pilulele au o dezagregare bună. Nu dă bune rezultate la prepararea pilulelor cu pulberi sau extracte vegetale și rășini.

Gelul de polietilenglicoli obținut din părți egale de PEG 400 și 1 500 este o masă moale solubilă în apă, și poate fi utilizat pentru prepararea unor pilule. Duce însă la numeroase incompatibilități (cu tanin, fenoli, iod, ioduri, unele antibiotice).

Drojdia de bere sub formă de extract sau pulbere permite obținerea unei mase corespunzătoare care nu se întărește în timp și se dezagregă ușor. Se poate asocia cu glicerină, apă, sirop sau pulberi vegetale.

Vaselina. Se folosește la prepararea pilulelor care conțin substanțe oxidante, cum sînt permanganatul de potasiu sau azotatul de argint. Se asociază cu ulei de parafină și caolin. Vaselina dă pilule care se dezagregă greu în organism. În mod asemănător se comportă și lanolina care, datorită punctului de topire ridicat, îngreunează dezagregarea.

Untul de cacao este preferat față de vaselină sau lanolină. Se topește la temperatura corpului și este digerabil. Se recomandă pentru dispersarea substanțelor hidrolizabile, cum este cazul pulberii de digitală, care conține glicozide cardiotonice ce se hidrolizează în prezența umidității.

EXCIPIENȚI SOLIZI

Se folosesc în special pentru a da consistență unui amestec moale sau fluid sau pentru proprietățile lor aglutinante, dezagregante; uneori se utilizează ca diluanți.

Pulberile vegetale (licviriția, rădăcina de alteea, rădăcina de gențiana) se folosesc singure dar mai ales asociate cu sirop sau glicerină. Pulberile vegetale măresc consistența masei pilulare, datorită mucilagiilor pe care le conțin, contribuie la adezivitatea masei. Datorită capacității de îmbibare favorizează dezagregarea. Prezintă dezavantajul că pot fixa prin absorbție unele substanțe active, diminuînd efectul terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

Pulberea de licviriție, care conține zahăr și glicerină, este folosită atît pentru a da consistență cît și pentru capacitatea de emulsionare datorită căreia se pot încorpora în masa pilulară substanțe insolubile în apă, ca creozot, gudron etc. Se asociază cu amidon, zahăr, alginați pentru a diminua tendința de întărire și crăparea pilulelor.

Amidonul. Este folosit pentru a da consistență masei pilulare. Datorită proprietății sale de a se îmbiba cu apa favorizează dezagregarea pilulelor. Se poate folosi și în amestec cu gumă arabică și zahăr.

Făina de grîu. Are proprietăți asemănătoare amidonului. Datorită glutenului asigură obținerea unei mase elastice și plastice se poate folosi în amestec cu pulbere de drojdie de bere și glicerol.

Lactoza. Se folosește mai ales ca diluant pentru substanțele puternic active, care nu pot fi diluate cu pulberi vegetale datorită proprietății acestora de a reține principii activi prin adsorbție. Amestecată cu făină constituie un bun excipient pentru o serie de substanțe care dau o masă tare (sulfat de chinină, săruri feroase).

Guma arabică. Are proprietăți remarcabile aglutinante, dar duce la obținerea unei mase prea tari sau prea elastice care se dezagregă greu. Se folosește sub formă de mucilag. Prin adaus de glicerină se evită efectul de întărire al pilulelor.

Tragacanta. Este un aglutinant mai puțin energic decît guma arabică. Se folosește mai ales sub formă de mucilag dispersată într-un amestec de glicerină și apă.

Polietilenglicolii solizi. Au fost propuși atît ca agenți de aglutinare cît și ca excipienți în cazul utilizării metodei de prelucrare a pilulelor prin turnare sau prin picurare.

Polivinilpirolidona. Datorită solubilității sale în apă și alcool, este folosită la prelucrarea pilulelor, ca agent de aglutinare și dezagregare. Se folosește la prepararea pilulelor cu pulbere de digitală.

Caolinul este absorbant al umidității. Asociat cu glicerina sau vaselina se folosește la prepararea pilulelor care conțin substanțe oxidante. De asemenea, se folosește la prepararea pilulelor cu uleiuri.

Bentonita. Are proprietăți bune de aglutinare. Se folosește la prepararea pilulelor cu nitrat de argint sau permanganat de potasiu. Favorizează dezagregarea.

Oxidul de magneziu este folosit ca absorbant pentru uleiuri volatile, oleorezine și balsamuri. În cantitate mare duce la obținerea unor pilule care se întăresc și nu se mai desfac. O cantitate mică

Scanned with OKEN Scanner

de glicerină, sirop sau amestec de gumă arabică, glicerină și sirop corectează acest neajuns.

La prepararea pilulelor se folosesc și o serie de excipienți compuși, cum sînt:

— *pulberea de rădăcină de licviriție și pulberea de suc de licviriție asociate în părți egale;*

— *guma arabică 2,5 g, amidon de grîu 20 g, rădăcină de licviriție pulbere 20 g, lactoză 57,5 g;*

— *glucoză sau lactoză 60 g, dextrină 20 g, amidon de grîu 20 g* (amestec denumit masa *Saiko*);

— *amidon 10 g, guma arabică desenzimată 20 g, zahăr sau lactoză 70 g;*

— *extract uscat de drojdie de bere.*

Aceste amestecuri sînt umectate cu lichide, ca de exemplu: *apă distilată și glicerină 1 : 1, glicerină și sirop simplu 2,5 : 7,5, sirop de glucoză, mucilag de gumă arabică* etc.

PREPARAREA PILULELOR

Prepararea pilulelor presupune următoarele operații distincte: 1. *obținerea masei pilulare*, 2. *transformarea masei pilulare în magdaleon*, 3. *divizarea magdaleonului în pilule* și 4. *rotunjirea și conspergarea pilulelor cu pulberi sau acoperirea cu pelicule.*

1. Obținerea masei pilulare

Operația cuprinde pregătirea substanțelor active, amestecarea lor cu excipienții și malaxarea. Încorporarea substanțelor solide se face sub formă de pulbere compusă.

Substanțele toxice sau puternic active se adaugă sub formă de pulbere titrată, adăugînd treptat ingredientele mai puțin active. Incorporarea substanțelor lichide se face în anumite limite pentru a nu se ajunge la pilule prea mari. Extractele fluide sau tincturile prescrise în cantități mari se evaporă parțial pe baia de apă pînă la consistența unei mase vîscoase. Lichidele hidrofobe se vor emulsiona în prealabil. După obținerea unui amestec omogen din componentele active se adaugă excipienții necesari în porțiuni mici, pînă la aglutinare și pînă la obținerea consistenței și elasticității necesare.

Prepararea masei pilulare se efectuează în mojare de porțelan cu o bază lățită și un pistil cu mîner destul de lung. În timpul ma-

Scanned with OKEN Scanner

laxării se dezvoltă o foarte mică cantitate de căldură, care contribuie în mod favorabil la formarea masei. Pentru a nu avea pierderi este necesar ca să se adune materialul de pe pereții mojarului și de pe capătul pistilului prin răzuire cu ajutorul unei spatule. Pentru a compensa eventualele pierderi din timpul preparării s-a propus să se ia o cantitate de cca 10% în plus din fiecare component.

Malaxarea se continuă pînă cînd masa devine omogenă și are plasticitatea și elasticitatea corespunzătoare, nu este aderentă, moale sau prea elastică.

2. Transformarea masei pilulare în magdaleon

Masa pilulară obținută se transformă într-un cilindru subțire numit magdaleon. În farmacie această operație se face, prin rularea cu ajutorul unei rigle de lemn direct la placa pilularului. În cazul prelucrării substanțelor colorante sau cu miros puternic, modelarea se face pe o hîrtie pergaminată.

Modelarea manuală fără ajutorul riglei duce atît la înmuierea masei cît și la obținerea unui magdaleon neuniform ca grosime și ca urmare la pilule cu greutate diferită și cu un conținut variabil în principii activi.

Pentru a evita lipirea masei pilulare și a ușura rularea pe placa pilularului se presară un strat foarte fin de pulbere vegetală inertă (de obicei licopodiu sau pulbere de licviriție).

Lungimea magdaleonului se stabilește în funcție de numărul pilulelor care se prepară. Magdaleonul obținut trebuie să aibă același diametru pe toată lungimea, să nu aibă goluri înăuntrul său, iar capetele să nu fie turtite în timpul rulării. Magdaleonul poate fi obținut și prin presare în prese mici manuale, de tipul acelora întrebuințate la prepararea supozitoarelor și bujiilor.

Există și dispozitive mecanizate sau mașini automate care execută operațiile de malaxare, rulare a magdaleonului, tăiere și rotunjire.

3. Tăierea și rotunjirea pilulelor

În farmacie tăierea magdaleonului în pilule se face cu ajutorul pilularului.

Pilularul este format dintr-o placă dreptunghiulară de lemn lustruit și o pereche de rigle-cuțit din metal (fig. 23).

Scanned with OKEN Scanner

Unul din cuţite este mobil. Al doilea este fixat pe o placă de oţel sau bronz. Acesta este prevăzut pe ambele feţe cu secţiuni longitudinale semicilindrice paralele terminate printr-o muchie foarte ascuţită. Şanţurile sînt mai înguste şi mai numeroase pe una din feţe faţă de cealaltă, astfel încît se pot prepara pilule de două mărimi diferite. Cuţitul mobil are şanţuri identice care se suprapun exact cu cele ale cuţitului fixat pe pilular. Este prevăzut la ambele capete cu mînere care uşurează manipularea.

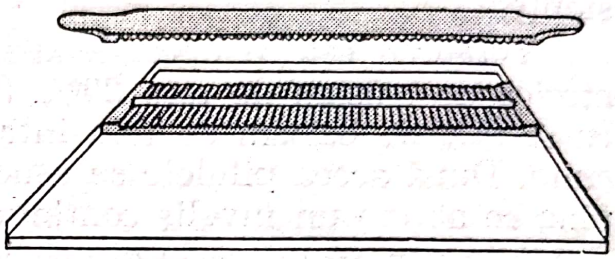


Fig. 23. — Pilular.

Magdaleonul se aşază pe cuţitul inferior şi este tăiat în pilule cu ajutorul cuţitului superior, care se aşază deasupra cuţitului inferior astfel încît muchiile ascuţite ale şanţurilor să fie exact suprapuse. Se imprimă cuţitului superior o mişcare de du-te-vino fără a apăsa prea puternic. La o operaţie de tăiere bine condusă magdaleonul se rulează o dată cu mişcarea cuţitului superior. Pilulele sînt tăiate în momentul în care tăişurile cuţitelor se ating.

Dacă diametrul magdaleonului reprezintă 2/3 din diametrul şanţurilor cuţitului, se obţin pilule sferice chiar de la tăiere. Dacă diametrul este mai mic sau mai mare, atunci se obţin pilule de formă alungită sau turtită şi este necesară rotunjirea lor.

4. Rotunjirea şi acoperirea pilulelor

Pilulele se rotunjesc cu ajutorul unui disc de lemn care are o margine îngustă şi mai proeminentă. Înălţimea marginii discului trebuie să fie mai mică decît diametrul pilulelor, pentru a evita frecarea acestuia de placa pilularului.

Rotunjirea se face pe placa pilularului imprimînd discului o mişcare circulară deasupra pilulelor şi apăsînd uşor pînă ce acestea capătă o formă sferică regulată şi o suprafaţă netedă.

Acoperirea pilulelor are ca scop să împiedice lipirea lor între ele, să le dea un aspect mai plăcut sau să mascheze gustul şi mirosul neplăcut. Acoperirea pilulelor se face fie cu ajutorul unei pulberi inerte, fie cu ajutorul unei soluţii care, după evaporarea solventului, formează un film continuu.

Scanned with OKEN Scanner

Acoperirea cu pulberi (conspergarea) se realizează odată cu rotunjirea pilulelor, cînd acestea se acoperă cu un strat de pulbere foarte fin și uniform.

În acest scop se folosesc pulberea de licopodiu, licviriție, alteea, coajă de scorțișoară, cafea, cacao și mai rar amidon, caolin, grafit.

Acoperirea cu pelicule continue. Acest mod de acoperire poartă numele de drajefiere și se face folosind soluții de diferite substanțe.

Toluarea este o operație de acoperire a pilulelor cu o soluție eterică de balsam de tolu 20%. Se agită circular pilulele împreună cu soluția de balsam de tolu într-o capsulă pînă la evaporarea eterului. După aceea pilulele se usucă și operația se repetă de 2—3 ori pînă se obține un înveliș continuu de balsam de tolu. După uscarea finală la aer, se usucă la etuvă la 35° timp de o oră. Se recomandă pentru protejarea pilulelor contra umidității și oxidării (pilule cu iodură feroasă).

Salolarea constă în acoperirea pilulelor cu un strat de salol. Se poate folosi o soluție constituită din salol 2 g, acid tanic 0,5 g, eter 10 g. Se poate practica și acoperirea cu salol topit, acesta avînd un punct de topire scăzut (42°). Acest mod de acoperire nu este satisfăcător deoarece salolul cristalizează la suprafața pilulelor, ducînd la crăparea învelișului și pilulele se vor dezagrega în stomac. Salolul poate da amestecuri eutectice moi cu o serie de substanțe medicamentoase, ceea ce constituie un alt inconvenient.

Keratinizarea este operația de acoperire a pilulelor cu un strat de keratină. Pilulele se acoperă mai întîi cu un strat de unt de cacao dizolvat în eter, apoi se tratează în mai multe rînduri cu o soluție de keratină.

Gelatinizarea constă în acoperirea pilulelor cu un strat de gelatină formalizată, care rezistă acțiunii sucului gastric și se dezagregă în intestin. Se folosește o soluție de gelatină 1% sau o soluție de formată din: gelatină 12 g, zahăr 6 g, gumă arabică 8 g și apă 15 g. După acoperirea cu gelatină pilulele se cufundă într-o soluție formol 5% în care se țin 5 secunde și apoi se spală cu alcool și se usucă.

Glutenul de grîu și de porumb (zeina) sînt substanțe proteice care rezistă la acțiunea sucului gastric. Se folosește o soluție alcoolică, 3 g zeină și 15 ml alcool, încălzită la 65°C, cu eventual adaus de formol.

Șelacul este un alt produs cu care se poate realiza învelișuri gastrorezistente. Se aplică sub formă de soluții în solvenți organici,

Scanned with OKEN Scanner

la care se adaugă și ulei de ricin pentru plasticizare. Este necesar ca operația de acoperire să se repete de mai multe ori, straturile aplicate fiind foarte subțiri.

În ultimul timp s-au experimentat cu succes produși de sinteză, cum ar fi produșii de polimerizare ai stirolului cu anhidrida maleinică, acizii poliacrilici sau derivații de celuloză.

CARACTERELE PILULELOR

După farmacopee pilulele trebuie să fie uniforme și să se dezagrege în timpul prescris.

Pilulele trebuie să aibă o formă sferică regulată care să se mențină în timpul conservării și să fie omogene în secțiune, să nu prezinte particule colorate diferit sau cristale care se văd cu ochiul liber. Variația în greutate să fie de cel mult $\pm 10\%$ față de greutatea medie stabilită pe 30 de pilule; dintre acestea numai 2 pilule pot avea o variație în greutate de cel mult $\pm 20\%$. Timpul de dezagregare al pilulelor trebuie să fie de cel mult 2 ore și se determină ca la comprimate, luînd în lucru 2 pilule. Pilulele cu înveliș enteric trebuie să se desfacă numai după 6 ore în apă sau în mediu acid și după 30 minute în mediu alcalin.

CONSERVAREA PILULELOR

În general pilulele au o conservare satisfăcătoare deoarece sînt puțin influențate de agenții atmosferici. Prin conservare mai îndelungată se pot altera datorită umidității, cînd pot surveni și reacții între componente. Păstrate la loc uscat se pot întări și nu se mai dezagregă în organism.

După farmacopee pilulele se prepară numai la nevoie. Eliberarea lor se face în cutii de carton sau de material plastic, opac, în care se adaugă o cantitate mică de pulbere.

EXEMPLE DE PILULE

În ediția a IX-a a farmacopeei române nu sînt incluse monografii de pilule în afara monografiei *Pilulae* care se referă la generalități asupra preparării, condițiilor generale și conservării pilulelor.

Scanned with OKEN Scanner

Pilule cu substanţe puternic active

În practica de receptură se întîlnesc prescripţii în care figurează substanţe toxice şi puternic active, care urmează să fie administrate sub formă de pilule. Astfel, se prescriu extracte de opiu, de hiosciam, de beladonă, săruri de stricnină, de atropină, codeină, de papaverină şi alte săruri de alcaloizi. O primă precauţie luată înainte de preparare este de a verifica cu atenţie dozele de substanţe active, urmărindu-se atît doza unitară, cît şi cea pentru 24 de ore.

Deoarece substanţele puternic active sînt prescrise de obicei în doze mici, de ordinul centigramelor, la preparare se foloseşte pulberea titrată a substanţei respective. Este indicat de asemenea, dacă este posibil, ca substanţele active să fie dizolvate într-o cantitate minimă dintr-un solvent potrivit, pentru a se putea obţine o dispersie mai bună şi omogenitatea masei pilulare.

Un calcul prealabil poate stabili greutatea aproximativă a unei pilule. De obicei este necesar să se adauge o pulbere diluantă, pentru a se ajunge la pilule de mărime convenabilă (cu greutate între 0,10 şi 0,50 g).

Pentru prepararea pilulelor cu substanţe puternic active se folosesc ca excipienţi glicerina cu tragacanta, siropul de glucoză, gelul de metilceluloză sau amestecuri în care intră făină, amidon, drojdie, zahăr, lactoză, glicerină. Este bine să se evite folosirea unor excipienţi de natură vegetală, care pot da fenomene de adsorbţie. Pulberea de alteea şi de licviriţie sînt indicate, deoarece dau o adezivitate mai mare şi sînt absorbante în cazul prezenţei de pulberi higroscopice.

Sulfat de atropină 0,0006 g
Excipient q.s.
Ut fiat pilula. D.t.d. nr. L
D.s. intern, 3 pe zi

După cum se vede fiecare pilulă conţine 0,0006 g sulfat de atropină. Verificarea dozelor arată că nu sînt depăşite dozele maxime. Pentru prepararea pilulelor se foloseşte pulberea titrată obţinută în farmacie (1 : 100 cu lactoză). Se foloseşte ca excipient glicerina cu tragacanta pînă se obţine o masă pilulară omogenă şi plastică. Masa se rulează în magdaleon şi se împarte în numărul de pilule prescris, folosindu-se ca pulbere conspergantă talc, pentru ca pilulele să-şi păstreze culoarea albă.

Scanned with OKEN Scanner

Extract de beladonă	0,02 g
Luminal	0,03 g
Papaverină clorhidrică	0,04 g
Extract de hiosciam	0,01 g

M.f.pilula. D.t.d. Nr. XXX
D.s. int. 3 pe zi

Se pulverizează extractul de beladonă la mojar, după care se adaugă extractul de hiosciam, apoi luminalul și papaverina, pînă se obține o pulbere compusă omogenă. Pentru a se obține pilule de o mărime corespunzătoare, se poate adăuga 3 g pulbere de licviriție. Ca excipient aglutinant se folosește glicerina cu tragacanta. Un rezultat foarte bun se poate obține întrebuințînd masa Saicko. Se adaugă 3 g de excipient peste amestecul de substanțe active iar ca lichid de malaxare se folosește cca 20 picături de amestec de glicerină și apă în părți egale. Se conspergă cu licopodium sau cu pulbere de licviriție.

Pilule cu săruri de fier

Pilulele cu carbonat feros. Pilulele Blaud

Ferrum sulfuricum cryst.	16,0 g
Kalium carbonicum (VI)	8,0 g
Saccharum (VI)	4,0 g
Radix Althaeae (VI)	1,0 g
Tragacanta (VI)	1,0 g
Glycerinum	q.s.
Aqua	q.s. F.R. VII

Se triturează carbonatul de potasiu cu cîteva picături dintr-un amestec de părți egale de glicerină și apă; se adaugă sulfatul feros și zahărul și se triturează pînă cînd reacția dintre sărurile minerale este completă. Se încorporează apoi restul ingredientelor și se formează masa pilulară cu cantitatea necesară de glicerină și apă și se împarte în 100 de pilule. Este necesar să se folosească un sulfat feros care nu și-a pierdut apa de cristalizare datorită efloresceței. Pentru a evita inconvenientul de a folosi un sulfat feros care și-a pierdut o parte din apa de cristalizare și al cărui conținut în substanțe active nu poate fi cunoscut cu precizie, unele farmacopei prevăd utilizarea de sulfat feros uscat.

Reacția care are loc pentru formarea carbonatului feros este următoarea:

$$FeSO_4\,7H_2O + K_2CO_3 \longrightarrow FeCO_3 + K_2SO_4 + 7H_2O$$

În cazul cînd se folosește bicarbonat de potasiu sau de sodiu, reacția dintre componente este terminată, cînd nu se mai degajă bioxid de carbon, ceea ce se poate constata în timpul lucru-

Scanned with OKEN Scanner

lui. Pentru formarea masei este necesar să se adauge aproximativ 1 g gumă tragacanta.

Se mai pot folosi ca excipienți la prepararea acestor pilule mierea, siropul de glucoză sau de zahăr, mucilagiul de gumă arabică, amidonul, caolinul etc.

Acțiunea terapeutică se datorește fierului feros. Carbonatul feros se transformă sub acțiunea acidului clorhidric din stomac în clorură feroasă. Fierul feric are o acțiune iritantă, astringentă asupra mucoasei stomacale și se resoarbe mai greu. De aceea, chiar la preparare, trebuie să se urmărească transformarea completă a sulfatului feros în carbonat și împiedicarea oxidării compușilor feroși ușor oxidabili. Adăugarea diferitelor zaharuri se face tocmai în acest scop.

În alte farmacopei, carbonatul feros rezultă din reacția dintre sulfat feros anhidru și bicarbonat de sodiu sau de potasiu, în prezența unei cantități de apă, iar ca excipienți se folosește guma arabică și tragacanta, pulbere de rădăcină de licviriție, miere, glucoză și altele.

Păstrarea pilulelor cu carbonat feros este limitată, deoarece carbonatul feros se oxidează cînd pilulele se închid la culoare.

Pilulele cu iodură feroasă. Pilulele Blancard

Iodum	4 g
Ferrum pulveratum	2 g
Aqua	6 g
Mel depuratum	5 g
Radix gentianae (VI)	8 g F.R.VI

Se amestecă fierul cu apa și se adaugă iodul puțin cîte puțin, agitînd de fiecare dată, pînă ce dispare culoarea brună. Se adaugă mierea și se evaporă pînă se obține 12 g. Se adaugă apoi pulberea de gențiană, se malaxează și se împarte în 100 pilule de 0,2 g, care se acoperă mai întîi cu grafit și apoi cu un strat de soluție de balsam de tolu.

Reacția de formare a iodurii feroase fiind exotermă, este necesar să se răcească vasul în timpul adăugării pulberii de fier. Cantitatea de fier este luată într-un oarecare exces, pentru a se înlătura posibilitatea formării de iodură ferică. Mierea, pe lîngă rolul de excipient aglutinant, contribuie și la împiedicarea oxidării iodurii feroase, datorită zaharurilor reducătoare pe care le conține. Alți excipienți care mai pot fi întrebuințați sînt siropul de glucoză, siropul simplu care a fost fiert cu mici cantități de acid tartric pentru a hidroliza zaharoza, pulbere de gențiana, de alteea, tragacanta, săruri etc.

Scanned with OKEN Scanner

Fiecare pilulă conţine 0,05 g iodură feroasă. În secţiune, pilulele au o culoare verde-deschisă. Prezenţa de sare ferică dă pilulei secţionate culoarea brună; triturînd o pilulă cu puţină apă se poate verifica dacă tot iodul a intrat în reacţie (cu o soluţie de amidon nu trebuie să dea o coloraţie albastră sau dacă conţine sare ferică nu trebuie să se coloreze în albastru cu o soluţie de ferocianură de potasiu).

Pilulele se acoperă cu grafit şi apoi se toluează pentru a împiedica oxidarea iodurii feroase.

Pilule cu substanţe higroscopice

În pilule se prescriu unele substanţe (azotit de sodiu, iodură de sodiu, piperazină, valerianat de amoniu etc.), care singure sau în amestec absorb umiditatea din atmosferă şi pot rezulta reacţii nedorite între componente sau înmuierea masei pilulare.

Azotitul de sodiu reacţionează în amestec cu substanţe cu caracter acid: citrat de cafeină, extract de valeriană, săruri de alcaloizi, unele extracte vegetale folosite ca excipienţi etc., în prezenţa umezelii cu degajare de oxizi de azot cînd pilulele se umflă şi se sparg.

$$NaNO_2 + HX \longrightarrow NaX + HNO_2$$

$$HNO_2 \longrightarrow H_2O + NO + NO_2$$

Dificultatea poate fi prevenită prin adăugarea de oxid de magneziu care neutralizează aciditatea.

Luminal	0,02
Azotit de sodiu	0,04
Extract de valeriană	0,05
M.f. pilula. D.t.d. Nr. XXX	

Azotitul de sodiu se amestecă cu o cantitate egală de oxid de magneziu; se pulverizează bine, se adaugă luminalul şi la urmă extractul moale de valeriană. Consistenţa pilulară se dă cu pulbere de licviriţia. Se împart în numărul prescris de pilule şi se conspergă cu licopodiu.

Atît luminalul cît şi extractul de valeriană descompun parţial azotitul de sodiu cu punerea în libertate de oxizi de azot care umflă şi sfărîmă masa pilulară. Oxidul de magneziu neutralizează aciditatea împiedicînd astfel descompunerea azotitului de sodiu.

Este contraindicată folosirea carbonatului de magneziu sau bicarbonatului de sodiu care în urma reacţiei de neutralizare pune

Scanned with OKEN Scanner

în libertate bioxid de carbon și rezultă pilule care se umflă. Ca excipient pentru prepararea pilulelor cu azotit de sodiu simple fără extract de valeriană se poate întrebuința 0,10 g amidon pentru o pilulă și cantitatea necesară de sirop simplu. În unele formule se poate prescrie, alături de azotit de sodiu și ioduri sau bromuri; iodurile pot pune iodul în libertate alături de oxizi de azot. În acest caz nu se va folosi drept conspergant amidonul deoarece pilulele se colorează în albastru.

Se păstrează în borcane bine închise, ferite de umiditate.

Pilule cu extracte

Pilulele cu extracte vegetale se prepară în funcție de consistența extractului. Cînd în prescripție este prevăzut un extract moale, prezența acestuia este de obicei satisfăcătoare pentru formarea masei pilulare. În cazul cînd sînt prescrise extracte fluide în cantități mari, acestea se evaporă pe baia de apă pînă la consistența de extract moale. După ce extractul are o consistență potrivită poate fi amestecat cu celelalte ingrediente și dacă este nevoie să se mărească consistența masei se adaugă cantitatea necesară de pulbere de licviriție.

Dacă este necesară o adezivitate mai mare a masei pilulare se poate adăuga o mică cantitate de gumă arabică.

Pilulele care conțin extracte uscate se prepară după regulile generale, folosind excipienți obișnuiți.

Pilule cu rezine

Prepararea pilulelor cu rezine se face folosind ca excipient alcool amestecat cu glicerină, alcool diluat sau sirop de glucoză. Alcoolul are rolul de a solubiliza parțial rezinele și de a contribui la formarea unei mase vîscoase și plastice. Folosirea unui mojar ușor, încălzit, poate ușura procesul de obținere a masei pilulare, deoarece căldura înmoaie rezina și ajută la formarea unei mase plastice.

Alcoolul se adaugă numai în cantitățile strict necesare, deoarece un exces de alcool duce la obținerea unei mase moi și lipicioase, care se prelucrează foarte greu. Malaxarea masei pilulare trebuie să se facă într-un timp cît mai scurt pentru a se înlătura evaporarea alcoolului. Pilulele cu rezine, preparate cu ajutorul alcoolului, nu se conspergă, deoarece prezintă suprafețe lucioase

Scanned with OKEN Scanner

și nu se lipesc între ele. Se folosesc ca laxative sau purgative. Pilulele care conțin pe lîngă rezine și gumirezine se prepară în același fel.

Uneori este prescris alături de rezine și săpunul medicinal, a cărui prezență contribuie la o bună consistență a masei pilulare.

În farmacopei și formulare se găsesc un număr mare de pilule cu rezine, cum sînt: aloe, rezina de jalapa, rezina de scamoneea, podofilină, gumi-rezine etc., alături de alte produse: extract de frangula, revent, colocint, săpun medicinal, fenolftaleină.

Pilulele cu rezine au acțiune purgativă.

Aloe	4 g
Fruct de colocint	4 g
Rezina scamoneea	3 g
Săpun medicinal	3 g
Alcool	q.s. F.R.VI

Se cîntăresc și se pulverizează rezinele fiecare în parte, apoi se amestecă în ordinea greutății lor. Se adaugă săpunul medicinal și pulberea de colocint. Se amestecă bine substanțele pentru a obține o pulbere omogenă care se aglutinează cu alcool diluat adăugat picătură cu picătură. Se împarte magdaleonul în 100 pilule. Nu se conspergă.

În F.R. VII formula a fost modificată:

Extract de frangula sicc.	5 g
Fenolftaleină	10 g
Extract de beladonă sicc.	1 g
Excipient pentru 100 pilule	q.s.

Se pulverizează în mojar extractul de beladonă și se amestecă cu extractul de frangula, de asemenea pulverizat. Se adaugă fenolftaleina și se omogenizează. Excipientul nefiind indicat se pot folosi mai multe metode.

Amestecul de pulberi se poate transforma în masă pilulară plastică cu ajutorul glicerinei cu tragacantă. Dacă se obține o masă prea moale se adaugă și pulbere de rădăcină de licviriție.

Masa pilulară se poate aglutina și cu ajutorul siropului simplu adăugîndu-se și cantitatea necesară de pulbere fină de rădăcină de licviriție. Ca aglutinant se poate folosi un extract moale inert: (extract de gențiana, taraxac și pulbere de rădăcină de licviriție) sau un amestec de făină, drojdie uscată, zahăr, apă și glicerină.

Scanned with OKEN Scanner

Pilule cu substanţe oxidante

Pilule care conţin agenţi oxidanţi puternici, cum ar fi azotatul de argint sau permanganatul de potasiu sînt uşor reduse de cele mai multe substanţe organice, cîteodată prin reacţii violente (explozii). Pentru a evita această descompunere, nu pot fi folosiţi excipienţi obişnuiţi.

O metodă satisfăcătoare este de a pulveriza substanţa oxidantă cu caolin, iar formarea masei pilulare să se facă cu o mică cantitate dintr-un amestec de 3 părţi vaselină şi o parte parafină. Se mai recomandă hidroxidul de aluminiu, iar ca excipienţi de aglutinare vaselină, lanolină în cantitate mică sau apă.

Permanganat de potasiu	0,05 g
Caolin	0,10 g
M.f. pilula. D.t. d. nr. XXX	

Permanganatul de potasiu se triturează cu caolin şi se formează masa pilulară cu cantitatea necesară de apă. Masa se prelucrează cît mai repede, deoarece devine sfărîmicioasă şi nu mai poate fi transformată în magdaleon.

Pentru prepararea acestor pilule se poate folosi apă şi lanolină hidratată. De asemenea, se poate folosi ca excipient vaselina albă, care prezintă însă inconvenientul că dă pilule care se dezagregă mai greu. Pentru a se obţine o masă care se lucrează mai uşor, s-a propus adăugarea unei cantităţi de sulfat de sodiu uscat.

Pilulele se conspergă cu caolin.

La prepararea pilulelor cu substanţe oxidante se evită folosirea de spatule de fier. Din acelaşi motiv se evită contactul cu părţile de fier ale pilularului. Este indicată folosirea unor pilulare de bachelită. Această regulă trebuie respectată şi la prepararea pilulelor cu azotat de argint, deoarece acestea se înnegresc în contact cu metalele datorită reducerii nitratului de argint la argint metalic.

Pilule cu substanţe colorate

La prepararea pilulelor cu substanţe colorate este necesar să se aibă în vedere evitarea colorării ustensilelor cu care se lucrează. Pentru aceasta se folosesc mojare cu pereţii lustruiţi. Cînd nu există asemenea mojare se acoperă porii mojarului cu o pulbere dintre cele prescrise şi apoi se adaugă substanţa colorantă.

Ca excipienţi se folosesc de obicei excipienţi obişnuiţi în afară de cei de natură vegetală. Pilulele cu albastru de metilen se pre-

Scanned with OKEN Scanner

pară folosind ca excipient glicerina cu tragacanta un amestec de drojdie de bere și de făină sau de amidon cu dextrină cînd aglutinarea se face cu sirop simplu sau sirop de glucoză.

Prelucrarea magdaleonului și rotunjirea pilulelor se face acoperind placa pilularului cu o hîrtie pergaminată sau pe o placă de sticlă.

Pilule cu substanțe hidrofobe

Uleiurile vegetale, balsamurile, creozotul, guaiacolul, uleiurile grase vitaminate, unele antihelmintice sînt lichide care nu se amestecă cu apa și necesită o prelucrare specială.

Se pot folosi trei metode deosebite: prin absorbție, prin emulsionare sau prin plastifiere.

Metoda absorbției constă din amestecarea lichidului hidrofob cu o pulbere care are proprietăți absorbante. Pulberea absorbantă poate fi adăugată ca atare, cînd rezultă un amestec (adsorbant) care se pretează pentru a fi transformat în pilule. Alteori este necesar ca la un astfel de amestec să se adauge și un lichid. În sfîrșit, amestecul poate fi transformat în pilule, după o prealabilă dispersare într-un gel plastic (cum sînt: unguentul de glicerină, extractul moale de drojdie, un gel de gelatină). Ca adsorbanți pot fi utilizați: caolin, oxid de magneziu, bentonită, amidon, făină, pulbere de licviriție.

Metoda emulsionării preconizează formarea unei emulsii de tipul ulei în apă, în care faza internă este lichidul hidrofob, iar cea externă apa sau un lichid hidrofil. Ca emulgatori se pot folosi guma arabică, pulberea de lapte degresat, gălbenușul de ou, tweenurile, extractul de malț. Emulsia se amestecă apoi cu pulberi pentru plastifiere.

Metoda plastifierii. Lichidul hidrofob se amestecă cu geluri hidrofobe, cum sînt vaselina, lanolina sau grăsimi hidrogenate, sau se transformă într-un gel plastic prin amestecare cu ceară sau unt de cacao. Gelul lipofil rezultat poate fi transformat în masă pilulară prin adăugarea unor pulberi sau se transformă direct în pilule prin metoda picurării.

Pilulele cu creozot se pot prepara din:

Creosotum	5 g
Benzoe (V)	3 g
Amylum tritici (VI)	4 g
Radix licviritiae (VI)	13 g
Glycerinum	q.s.

Scanned with OKEN Scanner

Se amestecă bine creozotul cu benzoe, amidon și pulbere de rădăcină de licviriție. Se adaugă apoi cantitatea necesară de glicerină pentru obținerea masei pilulare, care se transformă în magdaleon și se divide în 100 de pilule. Pilulele se toluează.

Amestecul de pulbere de licviriție, benzoe și amidon este adsorbant, iar glicerina este adăugată ca lichid de malaxare. Cantitatea de pulbere de licviriție poate fi modificată în anumite limite, deoarece capacitatea de adsorbție variază. În loc de glicerină se poate folosi și unguentul de glicerină.

O altă metodă este: creozotul se triturează la mojar cu 20 de picături de glicerină și apoi se adaugă pulbere de licviriție pentru obținerea masei pilulare. În loc de glicerină se poate folosi glicerină cu tragacanta sau unguent de glicerină care conține 2 g gumă tragacanta pentru 125 g unguent. Se folosește 1 g unguent de glicerină sau glicerină cu tragacanta, iar pulberea de licviriție se adaugă în cantitate de 4 g.

O altă metodă de preparare folosește săpunul medicinal. Se amestecă 2 g săpun cu creozotul și după aceea se adaugă cîteva picături de apă triturînd pînă la emulsionare, după care se amestecă cu carbonat sau oxid de magneziu pînă se obține o masă pilulară nu prea tare.

Pilulele se acoperă cu pulbere de coajă de scorțișoară și cu un strat de zahăr.

Guaiacol			3 g
Rădăcină de licviriție			6 g
Carbonat de potasiu	}	aa	0,6 g
Glicerină			

M.f. pilula nr. LX *Obducatur sacchari*

Guaiacolul se amestecă cu glicerină și cu pulberea de licviriție, se lasă în repaus 10—30 de minute și se amestecă pînă la emulsionare. Emulsionarea se face datorită principiilor din rădăcina de licviriție. Se adaugă apoi carbonatul de potasiu și se împarte în 60 de pilule și se acoperă cu un strat de zahăr. În cazul în care cantitatea de lichid hidrofob este prea mare și procedeul de adăugare a excipienților menționați duce la pilule prea mari, se poate folosi ca excipient ceara de albine. Pentru a se da consistență masei, se poate folosi o cantitate de ceară egală cu greutatea de ulei, însă pentru lichidele mai vîscoase este suficient o cantitate mai mică de ceară. În orice caz, punctul de topire a amestecului trebuie să fie mai scăzut decît temperatura corpului, deoarece ceara este insolubilă și pilulele se dezagregă numai prin topire.

Scanned with OKEN Scanner

Pilule cu pulbere de digitală

La prepararea acestor pilule este necesar să se țină seama de faptul că glicosidele digitalice se descompun relativ repede în prezența apei, datorită reacțiilor hidrolitice și fermentative. În general problema acestor preparate este destul de dificilă deoarece controlul care se face pe cale biologică nu este sigur. Prepararea pilulelor cu pulbere de foi de digitală trebuie să se facă cu excipienți anhidri, mai ales dacă acestea se vor păstra un timp mai îndelungat.

Foi de digitală	0,03 g
Excipient	q.s.

M.f. pilula. D.t.d. nr. XX

Se triturează pulberea de foi de digitală cu 2 g lactoză după care se adaugă 0,50—1 g unt de cacao și se malaxează pînă se obține o masă pilulară de consistență corespunzătoare. Se transformă în magdaleon și se divide în numărul de pilule prescris. Pentru plastifierea masei se poate adăuga cîteva picături de ulei de floarea-soarelui. Conspergarea se face cu amidon sau carbonat de calciu. Untul de cacao permite desfacerea pilulelor în organism deoarece se topește la temperatura corpului, conține componente digerabile și asigură o stabilitate bună în timp față de alți excipienți.

Folosirea lanolinei prezintă dezavantajul că datorită punctului de topire mai ridicat decît temperatura corpului, pilulele se topesc mai greu decît cele cu unt de cacao.

Un procedeu încercat este adăugarea de drojdie de bere uscată 0,05 g pentru o pilulă, cînd rezultă pilule care se resorb mai rapid decît cele preparate cu unt de cacao. După amestecarea pulberii de foi de digitală cu drojdia uscată, se umectează cu o mică cantitate de glicerină și se lasă în repaus o oră. După aceasta se amestecă și se formează masa pilulară. Pilulele trebuie consumate în timp foarte scurt, deoarece fermenții sau alte componente ale drojdiei descompun rapid glicosidele digitalice.

Lecitina vegetală dă rezultate bune dar pilulele trebuie păstrate la adăpost de umiditate deoarece absorb apă. Folosirea de postonal duce la o scădere rapidă a activității terapeutice.

GRANULE

Granulele *(granulae)* sînt preparate farmaceutice de formă sferică, care cîntăresc aproximativ 0,05 g și sînt destinate administrării interne. În general, granulele conțin substanțe puternic ac-

Scanned with OKEN Scanner

tive şi toxice. La prepararea granulelor se foloseşte un excipient compus din: amidon 10 g, gumă arabică 20 g, zahăr 70 g, iar ca lichid de umectare un amestec în părţi egale de sirop simplu şi apă.

Amidonul şi guma arabică desenzimată se amestecă împreună cu zahărul pînă se obţine o pulbere fină. Substanţa activă se adaugă de obicei dizolvată în apă sau alcool şi se amestecă uniform cu excipientul, după care se adaugă sirop simplu şi apă pînă se obţine o masă plastică şi omogenă. Masa se rulează într-un magdaleon şi se taie în numărul de granule prescris cu ajutorul unei aparaturi asemănătoare cu cea de la prepararea pilulelor.

Prepararea granulelor impune respectarea cu stricteţe a condiţiilor de a se obţine un amestec foarte bine omogenizat pentru a se asigura o dispersare cît mai bună a substanţei active. Prelucrarea granulelor trebuie să se facă luîndu-se măsuri de curăţenie pentru a se putea elibera curate şi de culoare albă. Dispersarea omogenă a substanţelor active este neapărat necesară, deoarece o repartiţie inegală a lor ar putea da naştere la accidente. În acest scop, substanţa activă exact cîntărită se dizolvă într-un solvent potrivit sau se adaugă sub formă de pulbere titrată. Unele farmacopei prevăd adăugarea unui colorant în funcţie de cantitatea conţinutului de principii active. Pentru conspergare se poate folosi talc sau zahăr colorat.

Granulele sînt o formă farmaceutică care se prescrie rar, datorită preparării lor mai dificile. Ele prezintă totuşi avantajul că pot fi administrate cu uşurinţă, au însă dezavantaj în aceea că bolnavul avînd de-a face cu preparate foarte mici are tendinţa să ia mai multe deodată, ceea ce poate duce la accidente.

Granulele nu trebuie să fie confundate cu zaharurile granulate, denumite în mod obişnuit granulate. Zaharurile granulate diferă de granule prin modul de preparare, prin faptul că nu conţin substanţe puternic active şi au o formă vermiculară. Faţă de pilule, granulele se deosebesc atît prin greutatea lor, cît şi prin excipientul întrebuinţat.

BOLURI

Bolurile *(boli)* sînt forme farmaceutice avînd o greutate de 0,5—5 g şi formă sferică, cilindrică sau ovoidală. Ele se întrebuinţează în medicina veterinară şi mărimea lor este în funcţie de animalul la care se administrează. Modul de preparare este asemănător cu

Scanned with OKEN Scanner

cel al pilulelor, trebuie însă ca masa pilulară să aibă o consistență moale pentru a fi administrate mai ușor.

Bolurile au fost înlocuite în ultima vreme prin administrarea de capsule gelatinoase, care conțin substanțele dorite. Prepararea acestora este mai mult de domeniul industrial.

COMPRIMATE

Comprimatele *(comprimata)* sînt preparate farmaceutice solide în formă de discuri sau alte forme, obținute prin comprimarea substanțelor medicamentoase, ca atare sau asociate cu substanțe ajutătoare, cu sau fără inscripții sau alte semne.

Denumirea acestor preparate provine de la *comprimere*, a presa.

Se mai utilizează și denumirea de tablete *(tabletae)* sau pastile *(pastilae)*.

Farmacopeea română ediția a IX-a adoptă denumirea de comprimate, iar ca denumiri latine *tabuletta* și *compressi*.

Forma acestor preparate este diferită, putîndu-se întîlni comprimate rotunde, dreptunghiulare, patrate, triunghiulare, cea mai frecventă fiind însă forma de cilindru plat sau lenticulară. Dimensiunile și greutatea variază în anumite limite, după modul de administrare și după cantitatea de substanță medicamentoasă.

Dependent de modul de preparare, administrarea și efectul terapeutic urmărit, sînt mai multe tipuri de comprimate: efervescente, sublinguale, perorale, orale, cu acțiune prelungită, vaginale etc.

Comprimatele ocupă un loc important în terapeutica modernă, aproximativ o treime din specialitățile farmaceutice fiind constituite din comprimate datorită avantajelor pe care acestea le prezintă.

Marea majoritate a medicamentelor solubile sau insolubile în apă se pot condiționa sub formă de comprimate.

Comparativ cu alte forme medicamentoase, comprimatele asigură o stabilitate îndelungată substanțelor medicamentoase; se pot acoperi (drajefia) pentru a evita alterarea substanțelor sensibile la acțiunea agenților atmosferici. Prin acoperire se evită descompunerea substanțelor active în contact cu mediul stomacal sau acțiunea iritantă a unor medicamente.

Comprimatele sînt ușor acceptate de bolnavi; gustul și mirosul neplăcut al unor medicamente poate fi atenuat sau mascat prin adăugarea de corectori sau prin drajefierea cu zahăr.

Scanned with OKEN Scanner

Procesul de preparare mecanizat asigură o preparare relativ simplă, la un preț de cost scăzut, o prezentare elegantă și plăcută, care influențează favorabil bolnavul. Prin comprimare se asigură un dozaj destul de riguros al substanțelor medicamentoase, datorită formei și greutății constante.

Comprimatele prezintă și unele dezavantaje. Astfel se poate menționa dificultatea la înghițire, semnalată mai ales la copii, cînd se recomandă sfărîmarea sau mai bine dizolvarea lor în apă sau alt lichid îndulcit. O preparare defectuoasă sau o păstrare îndelungată poate duce la comprimate care nu se dezagregă în timp util și se elimină ca atare.

COMPONENTELE COMPRIMATELOR

Comprimatele sînt constituite din substanțe active (medicamentoase) asociate de cele mai multe ori cu substanțe auxiliare care îndeplinesc diferite roluri: diluanți, aglutinanți, dezagreganți, lubrifianți, absorbanți, coloranți etc.

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE

Majoritatea substanțelor medicamentoase solide pot fi transformate în comprimate. Se comprimă mai greu și ridică probleme deosebite substanțele delicvescente, eflorescente, produsele volatile. De asemenea, substanțele lichide (uleiuri volatile, tincturi, extracte fluide) pot fi condiționate în comprimate numai în cantități mici.

O serie de substanțe medicamentoase, cum sînt unele pulberi vegetale sau substanțele chimice cu structură cristalină se pot comprima direct.

Comprimatele conțin circa 80% din greutatea lor substanțe medicamentoase, făcînd excepție cele care conțin medicamente toxice sau puternic active.

SUBSTANȚE AUXILIARE

Majoritatea substanțelor medicamentoase necesită adăugarea unor substanțe auxiliare și tratamente speciale.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele grupe de adjuvanţi folosiţi la prepararea comprimatelor sînt: diluanţii, aglutinanţii, dezagreganţii, lubrifianţii.

DILUANŢI

Diluanţii, numiţi şi substanţe de umplutură, sînt substanţe inerte din punct de vedere chimic şi fiziologic, care au rolul de a aduce comprimatele care conţin substanţe active în concentraţii mici, la greutatea obişnuită.

Diluanţii pot fi solubili sau insolubili în apă. Se preferă acei diluanţi care uşurează prepararea şi pot îndeplini şi rolul de agenţi de aglutinare, dezagregare, absorbanţi etc.

Excipienţii diluanţi mai des întrebuinţaţi sînt: amidonul, lactoza, zaharoza, glucoza, cacao, acidul boric, clorura de sodiu, pulberea de lapte degresat, celuloza microcristalină etc.

Amidonul este folosit adesea ca diluant în proporţie de pînă la 30%; o proporţie mai mare duce la comprimate friabile, puţin rezistente. În acelaşi timp el poate fi aglutinant şi dezagregant. Se foloseşte amidon de grîu, de porumb sau de cartof.

Amidonul oficinal poate conţine 10—15% umiditate. Este indicat ca umiditatea amidonului să nu depăşească 10%. Produsele comerciale conţin procente mai ridicate de umiditate, de aceea se recomandă uscarea la 45—50° timp de 3—4 ore. O temperatură mai ridicată influenţează în mod negativ proprietăţile amidonului, mai ales proprietatea de a se îmbiba cu apa şi astfel dezagregarea comprimatelor se va face mai greu.

Lactoza diluant, dar în acelaşi timp şi aglutinant, este recomandată în special la prepararea comprimatelor pentru soluţii injectabile, comprimatelor implante şi a comprimatelor homeopate.

În proporţie prea mare duce la comprimate care se dezagregă greu, de aceea se asociază cu amidon, care acţionează şi ca dezagregant.

Zaharoza, deoarece influenţează negativ dezagregarea, se foloseşte în cantităţi moderate. Este recomandată la prepararea comprimatelor care se dizolvă lent în gură.

Glucoza se foloseşte la fel ca zaharoza pentru comprimatele de supt deoarece se dizolvă lent şi are gust plăcut.

Pentru comprimatele de supt se foloseşte de asemenea *manitolul* şi *pulberea de cacao,* aceasta din urmă fiind indicată mai ales pentru comprimatele care se sug şi se administrează copiilor.

Scanned with OKEN Scanner

AGLUTINANȚI

Aglutinanții, denumiți lianți sau adezivi, sînt substanțe auxiliare care contribuie la transformarea substanțelor active pulverulente în mici agregate denumite granulate, ce pot fi mai ușor comprimate.

Aglutinanții în general se folosesc sub formă de soluții apoase, soluții coloidale, denumite și *lichide de granulare,* cu ajutorul cărora amestecul substanțelor active se transformă într-o masă vîrtoasă, din care se prepară granulatele care se supun apoi uscării. După uscare, la suprafața particulelor rămîne un strat adeziv.

Aglutinanții trebuie să nu aibă proprietăți adezive excesive pentru a nu întîrzia dezagregarea.

În afară de aglutinanții folosiți sub formă de soluții și aplicați la granularea umedă, se folosesc și aglutinanți sub formă solidă pentru granularea uscată.

Aglutinanți pentru granularea umedă

Glucoza, lactoza și *zaharoza* sub formă de sirop dau comprimate dure, care prezintă tendința de întărire și deci un timp de dezagregare prelungit. Se folosesc la comprimatele ce se dizolvă lent în gură sau pentru comprimate ce se dizolvă complet în apă (zaharoza).

Lactoza asociată cu zahăr în părți egale, se folosește la obținerea comprimatelor cu săruri de alcaloizi.

Amidonul, deși nu este un aglutinant puternic, este foarte adesea utilizat deoarece nu influențează defavorabil dezagregarea. Se folosește sub formă de mucilag sau gel în concentrații de 5—15%. Se dispersează amidonul în apă rece, după care se încălzește sub agitare, la foc moderat, pînă se formează un lichid dens translucid. Se folosește după ușoară încălzire.

Gumele arabică și tragacanta se folosesc sub formă de mucilag, 10—30% pentru guma arabică și 1—3% pentru tragacanta. Sînt aglutinanți puternici și prezintă dezavantajul că prelungesc considerabil timpul de dezagregare. Prin asocierea tragacantei cu gumă arabică, amidon și zahăr se atenuează acest inconvenient.

Mucilagul de tragacanta se poate prepara după formula: tragacanta 6 g, acid benzoic 0,2 g, glicerină 18 g, apă distilată la 100 ml. Glicerina cu 75 ml apă se încălzește la 90—95°. Se adaugă tragacanta și acidul benzoic și se lasă 24 ore. Se adaugă restul de apă, se omogenizează și se trece prin tifon.

Scanned with OKEN Scanner

Gelatina, sub formă de soluție apoasă 5—10—20% este folosită adesea ca aglutinant. Soluțiile de gelatină se adaugă ușor încălzite peste amestecul de pulberi; folosind soluțiile reci, acesta se solidifică repede și formează grunji care se disting apoi pe suprafața comprimatelor. Este utilizată de preferință pentru comprimatele care urmează să se dizolve lent în gură.

Se folosesc și soluții hidroalcoolice, prezența alcoolului favorizînd uscarea rapidă a granulatelor.

Spirtul de gelatină 5—10% cu pH 2 se prepară în două concentrații: 5% și 10% după formulele:

Gelatină	5 g	10 g
Apă	30 g	27 g
Acid clorhidric 2 M	1,5 g	3 g
Alcool etilic	63,5 g	60 g

ca și spirtul de gelatină cu pH 11:

Gelatină	5 g	10 g
Apă	20 g	22 g
Hidroxid de sodiu soluție N	2,5 g	5 g
Alcool izopropilic la	100 g	100 g

Se dizolvă gelatina în apă, se adaugă acidul clorhidric, respectiv hidroxidul de sodiu și alcoolul încălzit la 50°.

Derivații de celuloză. Metilceluloza, hidroxietilceluloza, carboximetilceluloza sodică, etilhidroxietilceluloza, au proprietăți liante optime și se folosesc sub formă de soluții apoase sau alcoolice.

Metilceluloza se folosește ca mucilag 4% din tipul cu vîscozitate 40 cP; hidroxietilceluloza sub formă de mucilag 5%; carboximetilceluloza sodică sub formă de mucilag 6% și etilhidroxietilceluloza 5%.

Alginatul de sodiu se folosește sub formă de pulbere în proporție de 1—2% din greutatea comprimatului cît și sub formă de mucilag 15%. Este recomandat în special pentru comprimatele la care se urmărește o dezagregare lentă. Prezintă avantajul că protejează mucoasele gastrointestinale față de acțiunea iritantă a unor medicamente.

Derivați vinilici. Alcoolul polivinilic, acetatul de *polivinil, polivinilpirolidona, Luviscol V.A.64* sub formă de pulberi, soluții apoase sau alcoolice, sînt recomandați ca aglutinanți într-o serie de comprimate.

Argile coloidale. Bentonita și Veegum sub formă de dispersii 2—5% și respectiv 2—10% permit obținerea de comprimate cu aspect omogen și suprafață strălucitoare, care se dezagregă repede datorită proprietății de a-și mări volumul în contact cu apa.

Scanned with OKEN Scanner

Aglutinanţi pentru granularea uscată

Polietilenglicolii. Ca agenţi aglutinanţi în comprimarea directă se folosesc polietilenglicolii cu vîscozitate mare, 4 000 şi 6 000, în proporţie de 15—20% sub formă de pulbere. Fiind solubili în apă, se pretează la prepararea comprimatelor pentru soluţii injectabile.

Sînt de asemenea recomandaţi pentru comprimarea directă acidul stearic, parafina şi untul de cacao.

DEZAGREGANŢI

Dezagregarea comprimatelor în apă sau în sucurile digestive constituie un factor important, acţiunea terapeutică în organism fiind dependentă de desfacerea comprimatului în particule fine într-un timp corespunzător. Toate farmacopeele indică, printre condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească comprimatele şi pe aceea de a corespunde unui timp limită de dezagregare. Timpul de dezagregare al unui comprimat depinde de compoziţia şi de duritatea acestuia.

Comprimatele cu substanţe solubile sînt considerate dezagregate cînd substanţele active s-au dizolvat (în apă sau suc gastric artificial) în timp ce la comprimatele cu substanţe hidrofobe şi insolubile dezagregarea constă din desfacerea în fragmente mici. În general, după dezagregare, în prima fază pot rezulta granulatele iniţiale şi eventual acestea se desfac la rîndul lor în pulbere iniţială. În general dezagreganţii se adaugă după obţinerea granulatelor înainte de comprimare. Pentru o dezagregare mai energică se pot adăuga dezagreganţi şi în masă înainte de granulare. Cît priveşte timpul de dezagregare, durata maximă oficializată este de 15 minute pentru comprimate şi de 60 de minute pentru drajeuri. Există însă o serie de abateri de la această durată la comprimatele de uz special (comprimate sublinguale, implante). De obicei la comprimatele care se sug şi la cele pentru implante nu se adaugă dezagreganţi.

Amidonul este dezagregantul cel mai eficace şi cel mai folosit. Se adaugă în concentraţie de 5—10%, proporţia putînd creşte pînă la 15—20% din greutatea comprimatului. Se adaugă la granulate, împreună cu lubrifianţii. Adăugat amestecului înainte de granulare nu are capacitate de dezagregare.

Derivaţi de celuloză. Lignoceluloza cu particule de 35 microni este considerată superioară amidonului. *Metilceluloza,* în

Scanned with OKEN Scanner

funcţie de cantitate, poate întîrzia dezagregarea, iar *carboximetilceluloza sodică* este mai eficace decît amidonul şi metilceluloza.

Acidul alginic şi *alginatul de calciu* sînt substanţe insolubile, se îmbibă însă cu apa şi îşi măresc volumul, determinînd dezagregarea comprimatelor.

Se pot adăuga atît înainte cît şi după granulare sau se prepară un granulat din alginat care, după uscare, se amestecă cu granulatele de substanţă activă.

Bentonita şi Veegum se pot adăuga atît înainte de granulare cît şi după granulare, cînd dezagregarea are loc în două faze sau numai în granulate dacă s-a adăugat numai după granulare.

Amestecuri efervescente

Acţiunea de dezagregare poate fi exercitată şi de substanţe care acţionează prin degajare de bioxid de carbon.

Se folosesc la prepararea comprimatelor efervescente pentru limonade, cînd substanţa activă trebuie să fie solubilă iar soluţia rezultată să fie limpede.

De obicei se foloseşte un carbonat în prezenţa unui acid organic. Mai rar se folosesc numai bicarbonatul de sodiu sau numai carbonatul de calciu, care în contact cu aciditatea stomacului eliberează bioxid de carbon.

Cantitatea de acid trebuie să fie mai mare decît cea calculată pentru ca produsul finit să fie acrişor la gust.

Substanţe tensioactive

Dezagregarea poate fi favorizată indirect de substanţele tensioactive în cazul unor formule cu componente hidrofobe, deoarece înlesnesc pătrunderea apei în comprimat.

Se folosesc polisorbaţii, laurilsulfatul de sodiu, dioctil sulfosuccinatul de sodiu etc. Substanţele tensioactive se pot încorpora fie direct în lichidul cu care se face granularea, fie peste amidonul prezent ca aglutinant.

ABSORBANŢI

Se folosesc pentru a reduce gradul de umiditate a amestecurilor care conţin substanţe medicamentoase lichide, tincturi, extracte fluide, uleiuri, esenţe, amestecuri eutectice.

Scanned with OKEN Scanner

Carbonatul de calciu, carbonatul de magneziu și oxidul de magneziu în proporție de 5—10% au fost recomandate pentru uleiuri. Se folosesc însă cu precauție deoarece pot comunica o reacție alcalină amestecurilor în care sînt incluse. Amidonul poate absorbi cantități mici de apă sau de esențe.

Aerosilul poate absorbi cantități mari de lichide. De asemenea, aerosilul poate lega ireversibil substanțele mirositoare, uleiuri volatile.

LUBRIFIANȚI

Lubrifianții ușurează și fac posibilă operația de comprimare.

După funcția pe care o îndeplinesc, excipienții lubrifianți pot fi grupați în:

— *lubrifianți propriu-ziși,* care diminuează frecarea comprimatului de matriță și favorizează expulzarea;

— *antiaderenți sau antiadezivi,* care micșorează aderarea materialului de matriță și ponsoane;

— *glisanți,* care îmbunătățesc scurgerea granulatelor din pîlnia de alimentare în matrițe, realizînd o umplere uniformă a acestora.

Prin asocierea unui lubrifiant propriu-zis, un adeziv și un glisant (stearat de magneziu, amidon, talc) se poate realiza o lubrifiere corespunzătoare.

Lubrifianții se folosesc în concentrații mici, de 1—5%, o cantitate prea mare poate influența negativ dezagregarea.

Talcul. Farmacopeea română menționează că la prepararea comprimatelor talcul nu poate depăși 3% afară de cazuri speciale. Alte farmacopei admit cantități mai mari, între 5—10%.

Talcul are un bun efect antiaderent și ușurează curgerea granulatelor din pîlnie. Este criticat datorită proprietăților adsorbante (poate reține unele substanțe medicamentoase). De asemenea, nu este complet indiferent din punct de vedere fiziologic, putînd provoca iritații ale mucoaselor. Deși s-a încercat înlocuirea lui cu alte substanțe, talcul rămîne unul din cei mai folosiți lubrifianți. Se adaugă la material înainte de comprimare.

Amidonul are proprietăți asemănătoare talcului, reglează curgerea, dar nu diminuează frecarea dintre particule. Se folosește în proporție de pînă la 10%, care se adaugă granulatelor uscate înainte de comprimare.

Stearatul de magneziu este alături de talc, unul din lubrifianții cei mai folosiți. Se recomandă adăugarea în proporție de 0,5%; cantități peste 2% cresc timpul de dezagregare. Datorită al-

Scanned with OKEN Scanner

calinității influențează stabilitatea medicamentelor cu caracter acid (acid acetilsalicilic).

Grăsimi, uleiuri, ceruri. Astfel de substanțe dau în general rezultate bune, dar determină o creștere a timpului de dezagregare.

Lubrifianții grași se folosesc numai în anumite cazuri speciale. Se poate recurge la unt de cacao, ceară de albine, dar rezultate mai bune se obțin cu uleiuri vegetale hidrogenate. Uleiul de parafină se folosește în cantități mici, 1—2%, sub formă de soluție eterică, care se pulverizează peste material. Uneori se poate recurge la un amestec constituit din 0,5% ulei de parafină și 3% talc.

Lapte degresat, caolin, siliconi, aerosil, se folosesc de asemenea ca lubrifianți. *Laptele praf* a fost propus pentru a înlocui talcul. *Siliconii* în proporție de 1—2% asigură o curgere bună a granulatelor. *Aerosilul* a fost de asemenea propus ca agent de reglare al curgerii.

Lubrifianți solubili. Se folosesc pentru comprimatele care trebuie să se dizolve complet în apă. Rezultate bune au dat *polietilenglicolii* de greutate moleculară mare. Se folosesc mai ales *carbowax 4 000, 6 000, 20 000* sub formă de pulbere sau sub formă de soluții 2—10% în solvenți organici, care se adaugă peste granulate și apoi se usucă.

Alte componente ale comprimatelor

În anumite cazuri la prepararea comprimatelor se adaugă și alte substanțe care îndeplinesc diferite roluri: aromatizanți, îndulcitori, stabilizanți, coloranți.

Marea majoritate a comprimatelor sînt albe. Se practică colorarea artificială a unor comprimate pentru a atrage atenția asupra toxicității acestora (comprimate de sublimat corosiv). Alteori se recurge la colorare pentru a obține un efect psihologic sau din motive comerciale.

Coloranții pentru uz farmaceutic trebuie să fie lipsiți de toxicitate, să fie eficace în cantități minime posibile, să fie solubili în apă, să fie compatibili cu substanțele medicamentoase, să nu aibă gust și miros neplăcut.

Incorporarea coloranților se face de obicei sub formă de pulbere adăugată la celelalte componente. Colorarea se poate face și cu so-

Scanned with OKEN Scanner

luţii de coloranţi în alcool sau apă, cu care se umectează o porţiune din amestecul de pulbere, se usucă, apoi se amestecă şi se uniformizează cu restul materialului.

Aromatizanţi. Aromatizarea este indicată pentru comprimatele care trebuie să se desfacă treptat în gură sau pentru comprimatele efervescente. Substanţele aromatizante se adaugă în cantitate mică dizolvate în alcool sau eter.

Edulcoranţi. La unele comprimate, cum sînt cele pentru supt, sau cele din care se obţin soluţii de uz intern, se adaugă de obicei pentru îndulcire diferite substanţe ca: zahăr, glucoză, lactoză, zaharină, ciclamaţi.

PREPARAREA COMPRIMATELOR

Prepararea comprimatelor se face în mai multe faze: obţinerea pulberii, cernerea, amestecarea, granularea şi comprimarea.

Obţinerea pulberii; cernerea. Substanţele active şi cele auxiliare trebuie aduse la un anumit grad de diviziune pentru a facilita dispersarea lor şi a realiza amestecuri omogene. Pentru a obţine amestecuri cît mai uniforme, substanţele active şi adjuvanţii trebuie să aibă dimensiuni cît mai apropiate. În general se recomandă folosirea de pulberi cu o mărime medie a particulelor. Dacă particulele sînt prea mari, nu se realizează o amestecare uniformă, iar pulberea prea fină se pretează mai greu la granularea pe cale umedă.

Pulverizarea prezintă interes major şi din punct de vedere farmacodinamic prin influenţa pe care o exercită asupra vitezei de absorbţie. Cu cît particulele sînt mai mici, cu atît mai mare va fi suprafaţa de contact cu lichidele din tubul digestiv şi ca urmare resorbţia va fi mai rapidă.

Materiile prime şi adjuvanţii au un grad de fineţe anumit, variabil de la o substanţă la alta, de aceea în industria de comprimate se recurge la măcinare dependent de forma şi duritatea iniţială a substanţelor.

Avînd în vedere prelucrarea cantităţilor mari de pulbere, se folosesc mijloace de măcinare şi cernere mecanice, mori şi site de diferite tipuri.

Amestecarea

După cernere urmează operaţia de amestecare, operaţie foarte importantă pentru obţinerea de comprimate bine dozate şi cu aspect uniform.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru amestecare se utilizează diferite tipuri de tobe mecanice. Se recomandă folosirea de amestecătoare din oțel inoxidabil.

În general, toate componentele din amestec se adaugă de la început în toba de amestecare. În cazul cînd se prelucrează componențe foarte active prescrise în cantități minime, aceste substanțe se amestecă mai întîi cu o mică cantitate din restul pulberii, se cerne prin sită, după care se repetă operația cu alte porțiuni din pulbere, apoi se adaugă restul și se omogenizează.

Granularea

Operație premergătoare comprimării, are drept scop să transforme amestecul pulverizat în mici aglomerate uscate de agregate asimetrice. Aceste agregate asimetrice, denumite granulate, aderă mai ușor între ele în timpul comprimării, curg mai ușor din pîlnie în matriță și asigură o umplere uniformă a acesteia. În urma presării, granulatele suferă o anumită deformare, aderă între ele și ușurează astfel procesul de comprimare.

Granularea, în funcție de proprietățile fizice și chimice ale substanțelor active și auxiliare, se poate realiza prin două procedee: pe cale uscată și pe cale umedă.

Granularea uscată

Granularea uscată, denumită și brichetare, dublă comprimare sau precomprimare, constă din comprimarea amestecului de pulberi în comprimate mari, dure, cu diametrul mare de 2,5 cm și cu o greutate care variază între 5 și 20 g, denumite brichete.

Pentru obținerea brichetelor se adaugă și un lubrifiant. Agluținanții nu se adaugă decît în cazuri speciale, ca de exemplu la pulberile cu adezivitate scăzută. Se folosesc lianți solizi (lactoză, zahăr, polietilenglicoli).

Pentru brichetare se recomandă folosirea mașinilor cu excentric cu un singur ponson sau chiar prese hidraulice special construite a căror presiune depășește 50 de tone.

După obținere brichetele se macină în granulatoare mecanice pînă la obținerea unei pulberi groscioare, care va fi supusă apoi comprimării.

Granularea uscată se aplică la substanțele medicamentoase cu adezivitate scăzută, la substanțele cu structură cristalină, la pulberile vegetale, ca și la substanțele care suferă modificări în prezența umidității.

Scanned with OKEN Scanner

Granularea uscată prezintă avantajul că scurtează manopera nemaifiind necesară operația de uscare ca la granularea umedă și în plus comprimatele au un timp de dezagregare mai scurt decît cele rezultate după granularea umedă.

Compactarea, o altă metodă de granulare uscată, folosește pentru obținerea granulatelor, prese cilindrice. Materialul pentru granulat este transformat într-o placă compactă, care apoi este sfărîmată între două rulouri dințate aflate sub cilindrii de presare.

Granularea umedă

Granularea umedă cuprinde 4 faze principale de lucru: umectarea pulberii, transformarea masei umede în granulate, uscarea granulatelor și uniformizarea granulatelor.

Umectarea pulberii

Amestecul de pulberi este transformat mai întîi într-o pastă de consistență potrivită cu ajutorul unui lichid adecvat, care, în funcție de proprietățile pulberilor, poate fi un solvent sau un lichid aglutinant.

Dacă componentele au proprietăți adezive suficiente, se poate adăuga apa sau amestecuri de apă și alcool sau de apă, alcool și eter.

Umectarea cu apă se folosește mai rar și trebuie să se facă numai la suprafață. Prin pătrunderea intimă a solventului rezultă o masă prea umedă și necesită o uscare îndelungată a granulatului.

În cazul extractelor vegetale uscate (care în prezența apei devin lipicioase) și substanțelor ușor solubile în apă, se folosește alcoolul.

De cele mai multe ori se folosesc substanțe aglutinante sub formă de soluții coloidale sau geluri care mențin particulele de pulbere reunite în granulate și după înlăturarea solventului.

Soluțiile de aglutinanți se adaugă treptat, malaxînd de fiecare dată. Amestecarea și malaxarea se face în tobe de amestecare cu viteză de rotație mică, pentru a obține o masă uniformă.

Transformarea masei umede în granulate

Operația de transformare a masei umede în granulate, care este de fapt granularea propriu-zisă, constă în transformarea masei umede în granulate cu ajutorul sitelor.

Granulatele se pot obține în mic prin presare, apăsînd masa cu podul palmei deasupra unei site. În industrie operația se face mecanizat cu ajutorul granulatoarelor de diferite tipuri. Masa supusă

Scanned with OKEN Scanner

unei presiuni mecanice este forțată să traverseze ochiurile unei site sau orificiile unei plăci perforate, cînd se obțin particule vermiculare de grosimi diferite. Granulatele astfel obținute se numesc granulate prin presare. Se pot obține de asemenea granulate prin agitare sau prin tăiere. În primul caz masa umedă se agită deasupra unei site, cînd rezultă granulate sferice. În al doilea caz masa trece printr-un disc perforat, cînd rezultă granulate prin tăiere, de forme și mărimi variate.

În industrie se folosesc granulatoare de diferite tipuri (oscilante, rotative, cu ciocane).

Uscarea granulatelor

Pe măsură ce se obțin, granulatele se culeg în straturi subțiri (de 1 cm) pe tăvi de lemn, metalice sau de rețea metalică și se usucă în etuve sau uscătoare.

Uscarea granulatelor se face pînă la o anumită limită, deoarece îndepărtarea completă a umidității duce la granulate sfărîmicioase. De asemenea, uscarea este astfel condusă încît să nu se facă rapid cînd granulatele pierd brusc umiditatea de la exterior și formează o crustă care împiedică îndepărtarea umidității de la interior.

Temperatura de uscare se alege ținînd seama de proprietățile fizice ale substanțelor active (acidul acetilsalicilic, aminofenazona se descompun la temperaturi ridicate).

În general, temperatura de uscare este de 50°, putînd merge pînă la 80—90°.

Uscarea granulatelor se poate realiza prin:

— intermediul încălzirii și ventilării (încălzirea aerului se face prin serpentine în care circulă vapori de apă, așezate în jurul pereților sau la baza încăperilor respective;

— uscarea în curent de aer în aparate prevăzute cu sisteme de amestecare a materialului cu ajutorul aerului cald;

— uscarea cu raze infraroșii, metodă aplicată în cazul materialelor care au un procent mic de umiditate. Viteza de uscare depinde de distanța dintre material și lămpile de infraroșii;

— uscarea la vid, procedeu aplicat în cazul substanțelor sensibile la acțiunea căldurii.

Uniformizarea granulatelor

După uscare granulatele se sfărîmă ușor și se sortează prin cernere pentru a elimina excesul de pulbere și a obține particule cît mai uniforme.

Scanned with OKEN Scanner

Excesul de pulbere poate determina un dozaj neuniform și comprimate nerezistente. O mică cantitate de pulbere este utilă pentru a asigura o umplere uniformă a matriței, completînd spațiile dintre granulate și pentru a asigura astfel comprimate de aceeași greutate.

Cantitatea de pulbere nu trebuie să depășească 20% (în care intră și lubrifianții și alți adjuvanți).

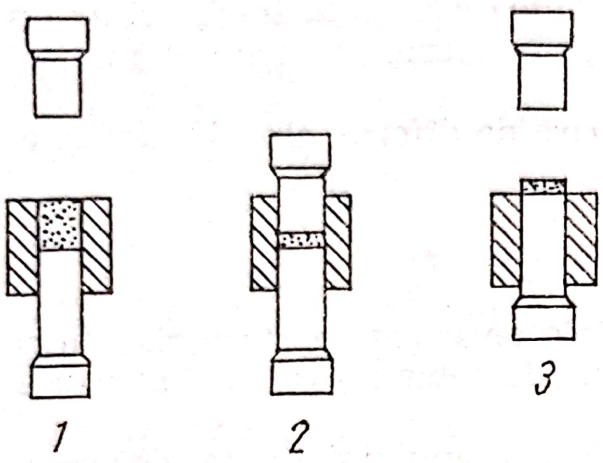


Fig. 24. — Fazele comprimării: 1) — umplerea matriței; 2) — comprimarea; 3) — expulzarea comprimatului.

Comprimarea

Comprimarea este procesul prin care un oarecare număr de particule solide, supuse unor forțe care acționează de la exterior către interior, sînt transformate într-un amestec compact care ia forma matriței în care s-a efectuat presarea.

Operația de comprimare se realizează în trei faze: umplerea matriței, comprimarea propriu-zisă și expulzarea (fig. 24).

Comprimarea se realizează cu ajutorul mașinilor de comprimat care au ca piese principale: o matriță în care se introduce materialul pentru comprimat și două ponsoane care exercită presiunea.

Mașinile de comprimat pot fi grupate în două tipuri principale: mașini de comprimat cu excentric și mașini de comprimat rotative.

Mașini de comprimat cu excentric

Acestea sînt constituite din două ponsoane, unul inferior și unul superior, o matriță care are o cavitate în centrul său, un distribuitor și un dispozitiv de expulzare a comprimatului.

Ponsoanele sînt confecționate din oțel inoxidabil. Suprafața ponsoanelor poate fi plană sau ușor concavă și poate fi prevăzută cu diferite inscripții sau desene.

Forma comprimatelor este dată de suprafața celor două ponsoane și suprafața laterală a orificiului matriței.

În timpul comprimării, poziția celor două ponsoane poate fi modificată cu ajutorul unor mecanisme, iar înălțimea comprimatelor

Scanned with OKEN Scanner

va fi egală cu distanța la care se vor găsi cele două ponsoane la sfîrșitul comprimării și depinde de capacitatea camerii matriței, de presiunea exercitată și de tipul de granulat.

Matrița este formată dintr-o placă prismatică sau cilindrică din oțel rezistent, în care se află unul sau mai multe canale, cilindrice.

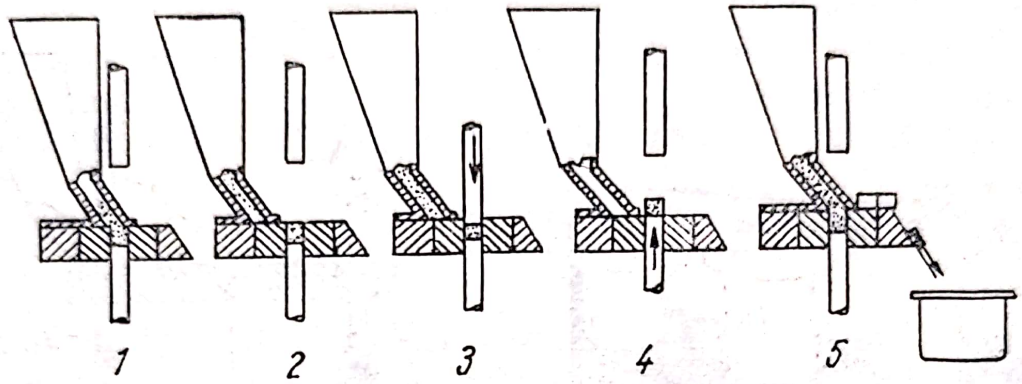


Fig. 25. — Fazele comprimării la mașinile cu excentric:
1) — umplerea matriței; 2) — retragerea pîlniei; 3) — comprimarea; 4) — ridicarea comprimatului de către ponsonul inferior; 5) — evacuarea comprimatului.

Pîlnia de umplere sau de alimentare, sau distribuitorul este un recipient în care se introduce materialul de comprimat.

La mașinile de comprimat cu excentric, comprimarea este realizată în 5 timpi (fig. 25):

1. distribuitorul prevăzut cu o talpă alunecă înainte și umple matrița;
2. distribuitorul se retrage și în acest timp netezește materialul;
3. ponsonul superior coboară și intră în matriță, exercitînd o presiune asupra materialului pe care îl comprimă;
4. ponsonul superior se ridică și în același timp se ridică și ponsonul inferior pînă la nivelul matriței;
5. distribuitorul revine în poziția inițială și împinge comprimatul care este cules într-un recipient.

Mașinile de comprimat cu excentric fiind supuse unei solicitări vibratoare puternice, trebuie să aibă o construcție mecanică solidă. Datorită șocului, mașinile cu excentric lucrează cu zgomot mare și tot datorită șocului straturile superioare ale comprimatului sînt mai dure.

Mașini de tip mixt. Au o construcție asemănătoare cu mașinile excentrice. La acest tip pîlnia este însă fixă, granulatele fiind introduse în mașină datorită unei supape mobile atașate, denumită sabot.

Scanned with OKEN Scanner

Mașini de comprimat rotative

La aceste mașini, pîlnia de alimentare este fixă, iar ponsoanele și matrițele sînt fixate pe un tambur rotativ (fig. 26). Aceste mașini au un randament mult mai mare, putîndu-se realiza 200—1 000 de comprimate/min.

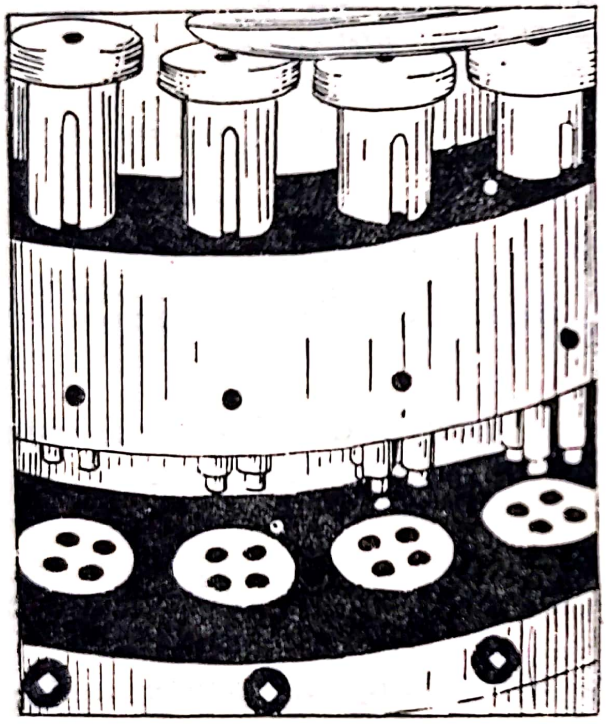


Fig. 26. — Schema unei mașini de comprimat rotative.

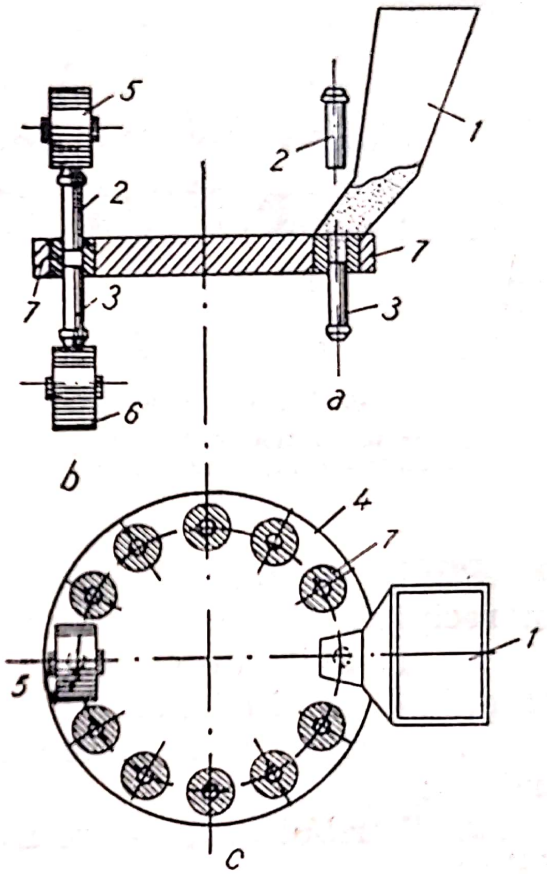


Fig. 27. — Schema comprimării la mașina de comprimat rotativă:
a) — momentul umplerii matriței; b) — comprimarea; c) — secțiune orizontală: 1) — pîlnie; 2) — ponson superior; 3) — ponson inferior; 4) — coroană circulară; 5) — roata de sus; 6) — roata de jos; 7) — matriță.

Comprimarea este exercitată atît de ponsonul superior cît și de cel inferior. Ambele ponsoane exercită o presiune gradată și lentă asupra granulatelor. Astfel se evită includerea de aer în comprimate și se obțin comprimate cu duritate uniformă.

În figura 27 este dată schema funcționării unei mașini de comprimat rotative.

Scanned with OKEN Scanner

CARACTERISTICILE ŞI METODELE DE CONTROL ALE COMPRIMATELOR

Aspect. Comprimatele au structura compactă şi omogenă, formă de discuri sau alte forme cu suprafaţa plată sau biconvexă cu marginile intacte, cu mirosul, culoarea, gustul substanţelor pe care le conţin, aspect uniform la suprafaţă şi în secţiune.

Se admite adăugarea de corectoare de gust şi aromatizanţi la comprimatele orale şi la comprimatele efervescente. Se pot folosi coloranţi.

Suprafaţa comprimatelor trebuie să fie netedă, omogenă, strălucitoare şi, dacă comprimatul prezintă inscripţii, acestea trebuie să fie foarte clare.

Comprimatele din pulberi vegetale sau de origine animală pot prezenta pigmentări sau particule diferit colorate dar omogen repartizate.

Prezenţa unor pete de culoare diferită pe suprafaţa comprimatelor indică o amestecare neuniformă a componentelor sau o uscare necorespunzătoare a granulatelor. Petele se pot datora şi unor incompatibilităţi survenite între componente ca şi în cazul folosirii ca lubrifianţi, grăsimi sau uleiuri grase în cantităţi mari.

Omogenitatea suprafeţei comprimatelor se poate observa cu ochiul liber sau cu lupa.

Dimensiunea comprimatelor se alege în raport cu modul de administrare, cu categoria de bolnavi la care se administrează, trebuie de asemenea să fie în concordanţă cu tehnica de ambalare şi ambalajul folosit.

Dacă comprimatele nu au aceeaşi grosime pot apare dificultăţi la ambalare (dacă sînt prea mari faţă de diametrul tubului nu intră în tub, iar cînd sînt prea mici faţă de diametrul tubului nu ocupă acelaşi volum în flacoane).

Greutatea comprimatelor este un factor de maximă importanţă fiind în strînsă corelaţie cu conţinutul în substanţe medicamentoase.

Greutatea comprimatelor depinde de o serie de factori legaţi de granulat şi de maşina de comprimat: omogenitatea amestecului, curgerea şi umplerea regulată a matriţei, aderenţa materialului de ponsoane şi matriţe, imperfecţiuni ale ponsoanelor, viteză prea mare de lucru.

F.R.IX stabileşte greutatea medie pe comprimat după cîntărirea exactă a 30 de comprimate. Acestea nu trebuie să difere faţă de

Scanned with OKEN Scanner

greutatea declarată cu mai mult de ±3%. Aceleași comprimate se cîntăresc individual și se calculează abaterea procentuală față de greutatea medie stabilită. Din acestea 27 trebuie să se încadreze în limitele de mai jos: la 3 comprimate se admite o abatare de 50% față de valorile:

— comprimate cu greutate sub 0,15 g ±10%;
— comprimate cu greutate între 0,15 și 0,30 g ±7,5%;
— comprimate cu greutate peste 0,3 g ±5%.

Rezistența mecanică a comprimatelor este de asemenea un element de care trebuie să se țină seama, deoarece o rezistență suficientă asigură o bună comportare a comprimatelor în timpul manipulărilor la ambalare, transport, stocaj.

Comprimatele nu trebuie să fie prea dure, pentru a nu se compromite dezagregarea, proprietățile de rezistență și dezagregare acționînd antagonic în detrimentul celeilalte.

În farmacopee se menționează că tabletele trebuie să aibă o rezistență mecanică satisfăcătoare spre a asigura menținerea formei la manipulare și transport fără a prevedea probe normate pentru rezistența mecanică a comprimatelor.

Pentru determinarea rezistenței mecanice a comprimatelor se folosesc diferite metode.

O metodă simplă de apreciere a durității comprimatelor constă în ruperea unui comprimat între degete prin presiunea exercitată cu degetul mare, sau se lasă comprimatul să cadă de la o distanță de aproximativ 1 m pentru a vedea după cîte căderi se sparge.

În afara acestor metode empirice există numeroase aparate cu ajutorul cărora se poate determina rezistența mecanică sau duritatea comprimatelor și care diferă în funcție de modul cum acționează.

Există de asemenea dispozitive care determină pierderea în greutate prin agitare, prin rostogolire, prin rostogolire și șoc.

Prin determinarea pierderii în greutate prin rostogolire și șoc se folosește un aparat denumit Friabilator Roche (fig. 28) compus dintr-o tobă rotativă de plexiglas cu diametrul de 30 cm și o grosime de 4 cm, în care se realizează rostogolirea și căderea comprimatelor. Toba se rotește acționată de un motor sincron cu 25 turații/min. Determinarea se face după 100 turații respectiv 4 minute.

Dezagregarea comprimatelor este un factor esențial care asigură efectul terapeutic.

Prin timp de dezagregare se înțelege intervalul de timp în care are loc dizolvarea completă a comprimatelor solubile sau a substanțelor solubile și cedarea componentelor insolubile sub formă de par-

Scanned with OKEN Scanner

ticule foarte mici într-un lichid de testare apos la o anumită temperatură.

Timpul de dezagregare este influențat de componentele comprimatelor, substanțe active și auxiliare (aglutinanți, lubrifianți dezagreganți) ca și de dimensiunea și forma comprimatului, dimensiunea, forma și structura granulator, temperatura, umiditatea, modul de comprimare.

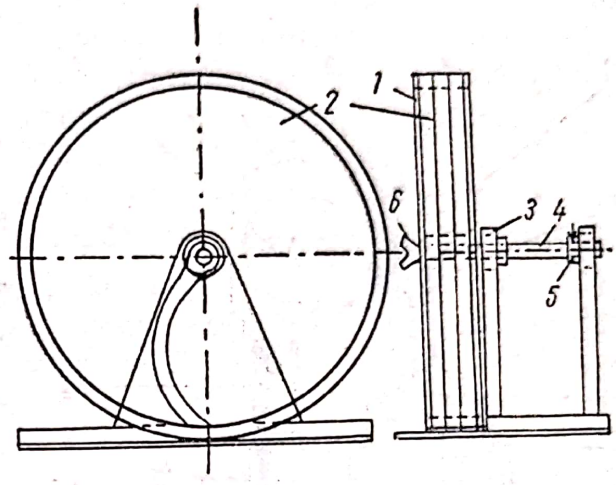


Fig. 28. — Friabilator:
1) — capac; 2) — tobă; 3), 4), 5) — ax de transmitere a mișcării de la motor; 6) — fixarea capacului; 7) — lamă recurbată.

Mecanismul dezagregării se explică prin aceea că apa în contact cu un comprimat se infiltrează în interior între granulate și provoacă treptat separarea acestora și desfacerea structurii inițiale.

Dezagregarea poate fi privită ca un proces invers față de cel al comprimării (fig. 29). În prima fază comprimatul se desface în granulatele inițiale datorită agentului de dezagregare care se găsește între particule și care în contact cu apa se îmbibă și sparge comprimatul. În faza a doua granulatele se desfac în particulele fine care au alcătuit amestecul de granulat.

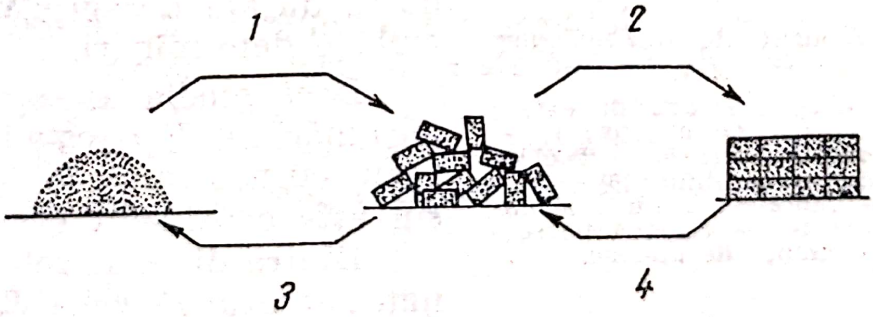


Fig. 29. — Schemă preparării și dezagregării comprimatelor:
1) — aglutinarea și transformarea pulberii în granulate; 2) — desfacerea comprimatelor în granulate datorită agenților de dezagregare; 4) — desfacerea granulatelor în pulberea inițială.

După F.R.IX comprimatele trebuie să se dezagrege sau să se dizolve în apă după cum urmează:

Comprimatele *sublinguale* cel mult în 3 minute.

Comprimatele *perorale* cel mult în 15 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Comprimatele *orale* între 30 și 60 minute.

Comprimatele *efervescente* trebuie să se dizolve cu efervescență cel mult în 5 minute, cu obținerea unei soluții limpezi sau cel mult opalescentă.

Comprimatele *vaginale* trebuie să se dezagrege cel mult în 2 minute în soluții de acid lactic-lactat de calciu dacă în monografia respectivă nu se prevede altfel.

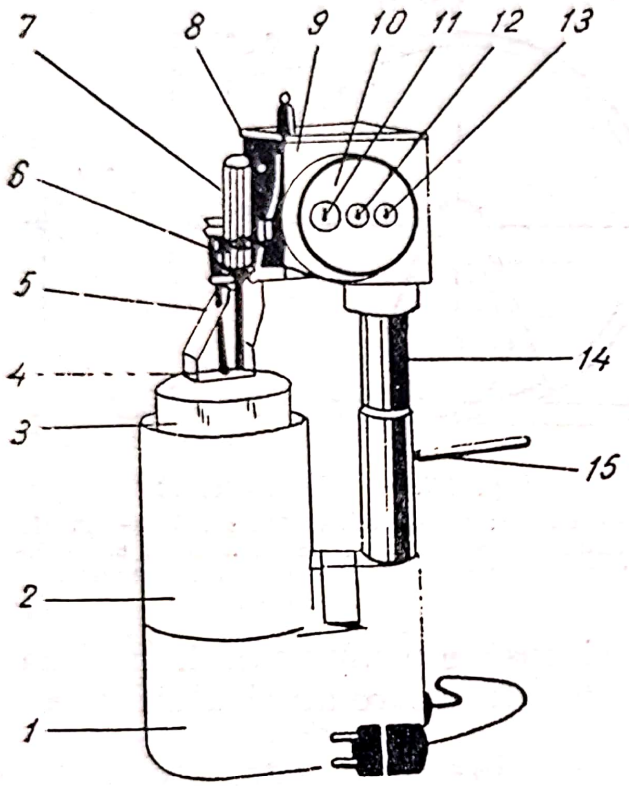


Fig. 30. — Aparat de dezagregare Erweka VZ 4:

1) — soclu; 2) — baie de apă; 3) — vas; 4) — coș; 5) — tije de contact; 6) — presă; 7) — termometru; 8) — bec de control; 9) — capul aparatului; 10) — ceas; 11), 12), 13) — cadrane pentru ore, minute și secunde; 14) — coloană telescopică; 15 — mîner de imersie.

Determinarea timpului de dezagregare se face prin diferite metode.

În F.R.IX. se cere ca proba să se efectueze pe 6 comprimate care se introduc într-un vas conic de 500 ml cu 300 ml apă menținută la temperatura de 35—39°C, agitînd circular de 2 ori pe minut. După trecerea timpului prevăzut, conținutul din vas se filtrează printr-o sită cu latura ochiurilor de 0,8 mm, vasul se spală cu 300 ml apă la $370 \pm 2°$ care se aduce peste particulele rămase de la dezagregare.

Dacă rezultatul este negativ, proba se repetă încă de două ori cu cîte 6 comprimate, stabilindu-se durata dezagregării pentru ambele determinări.

Dacă media acestor două determinări nu depășește timpul prevăzut cu mai mult de 20% produsul este considerat corespunzător.

Dintre dispozitivele perfecționate aparatul Erweka VZ-4 este cel mai folosit (fig. 30). Este compus dintr-un recipient cilindric de 1 000 ml (3), în care se pune lichidul de dezagregare și se introduce într-o baie de apă (2) care se menține cu ajutorul unui termometru (7) la temperatura constantă de 37°. Comprimatele sînt introduse într-un coșuleț (4) căruia i se imprimă mișcări pendulare. La fundul coșulețului se găsește o sită de oțel inoxidabil cu ochiuri de 2 mm. Cînd se pune în mișcare aparatul se conectează și cu un ceas electric (10) care înregistrează pe cîte un cadran orele (11), minutele (12) și secundele (13). După ce s-a produs dezagregarea compri-

Scanned with OKEN Scanner

matelor, aparatul se opreşte automat şi concomitent se aprinde semnalul luminos al lămpii de control, care arată că operaţia s-a terminat. Pe ceas se citeşte direct timpul de dezagregare. Aparatul funcţionează astfel: toate piesele de comandă şi transformatorul se găsesc în interiorul soclului (1), deasupra căruia este pusă baia de apă încălzită electric. În coşuleţul de material plastic se introduc 6 comprimate de control, iar deasupra comprimatelor se pune tija de contact (5) cu platoul de control constituit dintr-o mică placă perforată de plexiglas. Presa (6) reglează contactul platformei de plexiglas cu comprimatele. Capul (9) aparatului se poate ridica şi deplasa lateral datorită unei coloane telescopice (14) şi a unui mîner de imersie (15). Cablul electric face legătura cu priza de pămînt.

Înainte de a începe operaţia se pun cele 3 ace ale cadranului la poziţia zero. Astfel pregătit se introduce coşuleţul în lichidul de dezagregare. Automat, începe agitarea coşuleţului cu 60 rot./min., a cărui ritm este de 9 mişcări pendulare scurte şi a 10-a mai lungă, corespunzător mişcărilor peristaltice. Cînd controlul a fost terminat, respectiv cînd toate comprimatele au trecut prin sita coşuleţului, tija de control opreşte automat aparatul. Avantajul acestui aparat constă în funcţionarea automată, asigurarea unei mişcări normate care imită peristaltismul intestinal şi nu trebuie supravegheat.

Comprimate de uz special

În afara comprimatelor obişnuite, administrate prin înghiţire cu ajutorul unui lichid (denumite din această cauză comprimate per orale) şi destinate să se desfacă în stomac sau intestin şi să fie absorbite la nivelul mucoasei tubului gastric sau intestinal există anumite tipuri de comprimate cu altă întrebuinţare. Aceste comprimate de uz special pot fi: bucale, subcutanate, hipodermice, efervescente, vaginale.

Comprimate bucale

Comprimatele care acţionează la nivelul mucoasei bucale sînt de două feluri: bucale propriu-zise sau pentru supt şi sublinguale.

Comprimatele pentru supt. Aceste comprimate trebuie să se dizolve treptat în gură în contact cu secreţia salivară. Conţin de obicei substanţe medicamentoase care au acţiune locală la nivelul mucoasei bucale şi la nivelul căilor respiratorii superioare (antiseptice, dezinfectante, antibiotice, anestezice locale etc.). Comprimatele bu-

Scanned with OKEN Scanner

cale sînt plate, cu margini rotunjite (pentru a nu provoca iritaţii locale), au gust plăcut, fiind totdeauna dulci şi uneori aromatizate.

Comprimatele sublinguale. Conţin substanţe active cu acţiune generală cînd medicamentele pătrund prin sistemul de irigare sanguină a mucoasei în circulaţia generală. Astfel, medicamentele trec direct în circuitul sanguin fără să mai sufere acţiunea sucurilor gastrice sau intestinale ca în cazul administrării comprimatelor perorale.

Sînt în general mici, de formă lenticulară sau plată şi subţiri. Se introduc sub limbă sau între obraz şi gingii şi în general trebuie să se dizolve lent pentru a permite o absorbţie gradată a medicamentului.

Comprimate subcutanate

Comprimatele subcutanate sau pentru implante au formă de disc, cilindru sau sferă şi se aplică sub piele prin incizie efectuată de medic. Au dimensiuni mici (diametrul 7 mm şi grosimea 3 mm), se prepară aseptic şi se condiţionează individual în tuburi de sticlă sterilă.

Comprimatele subcutanate se folosesc mai ales pentru administrarea unor hormoni şi acţionează lent timp de cîteva zile sau săptămîni.

Comprimate hipodermice

Comprimatele hipodermice se prepară aseptic, au formă obişnuită şi trebuie să se dizolve în apă total şi rapid (4 minute la 40°) pentru a da soluţii care se injectează parenteral. Au dimensiuni mici (diametrul 3—5 mm) pentru a nu fi necesară o cantitate prea mare de apă pentru dizolvare.

Comprimate efervescente

Asemenea comprimate conţin carbonaţi alcalini, alcalino-teroşi şi acizi, ca acidul citric şi tartric. În contact cu apa se produce o reacţie cu punere în libertate de bioxid de carbon, care ajută desfacerea sau chiar dizolvarea componentelor comprimatului.

Efervescenţa este de asemenea utilă pentru a masca gustul neplăcut al comprimatelor care se dizolvă mai întîi în apă, iar soluţia se administrează intern, cît şi pentru obţinerea rapidă a unei soluţii

Scanned with OKEN Scanner

în apă a medicamentului pentru a avea o acțiune terapeutică rapidă după ingerare.

Prepararea comprimatelor efervescente comportă condiții speciale la preparare și anume evitarea umidității în tot cursul procesului tehnologic. Se impune uscarea substanțelor active la temperatura pe care o suportă fiecare, granularea cu alcool concentrat și executarea operațiilor de granulare comprimare în spații cu grad de umiditate redus.

Comprimatele efervescente se condiționează în tuburi de aluminiu sau de material plastic și se închid etanș cu dopuri prevăzute cu capsule deshidratante care conțin silicagel.

Comprimate vaginale

Comprimatele vaginale sau ginecologice sînt întrebuințate în scop terapeutic local. Destinate a fi introduse în vagin, ele trebuie să se dizolve sau să se dezagrege în lichidul vaginal.

Sub formă de comprimate vaginale se pot administra medicamente cu acțiune locală, ca: antiseptice, antitricomonazice, antimicotice, cît și medicamente care se absorb în circuitul sanguin ca produse hormonale (progesteron, foliculină, testosteron, vitamine).

Forma este deosebită de cea a comprimatelor obișnuite. Astfel pot fi cilindri plați sau ușor bombați, alungite, rotunjite la extremități, pot avea o extremitate convexă și alta concavă sau pot fi efilate la una sau ambele extremități.

Comprimatele ginecologice pot avea o dezagregare obișnuită, dezagregare cu efervescență sau spumogene sau o dezagregare foarte lentă. Proprietățile spumogene sînt asigurate prin adăugarea de agenți tensioactivi, cum ar fi laurilsulfatul de sodiu.

Comprimate oftalmice

Comprimatele oftalmice se aplică pe mucoasa oculară și trebuie să se dezagrege rapid în lichidul lacrimal.

Sînt comprimate mici și subțiri, cu diametrul aproximativ 3 mm și o greutate de cîteva centigrame.

Tablete triturate

Sînt preparate farmaceutice solide obținute prin decupare sau presare, dintr-o masă vîrtoasă în care predomină zahărul.

Scanned with OKEN Scanner

Au forma unor cilindri plați sau alte forme geometrice și sînt destinate să se dizolve treptat în gură. Ca substanțe active care se pot transforma în tablete se pot cita extracte, rășini, tincturi, esențe etc., iar ca substanțe diluante zahăr, lactoză, amestec de zahăr și lactoză, unt de cacao etc. Pentru aglutinare se folosește guma arabică, tragacanta și ca lichide de aglutinare amestec de apă și alcool.

Pastile

Pastilele, numite și bomboane medicinale sînt preparate farmaceutice de diferite forme ce se obțin prin turnarea unei soluții fierbinți saturată de zahăr în care se încorporează substanțe aromatizante.

Soluția se toarnă pe plăci de marmură, de faianță sau de metal unse cu ulei de vaselină. Picăturile căzute pe placa rece se întăresc imediat și iau forma convexă. După aceea se usucă la etuvă la 35—40°.

Trochiști

Trochiștii (*trocus*, roată, disc) au formă și compoziție asemănătoare cu a tabletelor triturate. Ele se țin sub limbă și se sug pînă la consumare completă.

Se obțin prin transformarea amestecului de substanțe active și excipienți într-o pastă care se întinde în foi și se decupează trochiștii, sau pasta se transformă în magdaleoane din care se taie numărul prescris de trochiști.

DRAJEURI

Drajeurile sînt forme farmaceutice alcătuite dintr-un sîmbure care conține diferite substanțe medicamentoase, acoperite cu un strat înconjurător care formează un înveliș compact și uniform. Unele farmacopei definesc drajeurile ca fiind tablete acoperite sau drajefiate *(comprimata obducta)*. Sîmburii de la care se pornește la prepararea drajeurilor pot avea forme diferite: sferică, lenticulară, de cilindru plat etc. Sîmburii sînt constituiți de fapt cel mai adesea din comprimate de diferite forme, mai rar din pilule sau granulate. Operația de acoperire a sîmburilor se numește *drajefiere*.

Scanned with OKEN Scanner

Drajeurile reprezintă o formă farmaceutică des folosită, deoarece oferă avantaje importante. Astfel, mirosul și gustul unor medicamente este mascat și în același timp se evită alterarea substanțelor active care sînt protejate de acțiunea agenților externi: umiditate, aer, lumină. Aceste preparate au o prezentare superioară, aspectul plăcut, iar administrarea este mai ușoară datorită formei lenticulare cu margini rotunjite și suprafețe netede.

În straturile de acoperire pot fi introduse diferite substanțe care să formeze un înveliș gastrorezistent, în acest fel apărînd avantajele cunoscute ale medicamentelor enterice. Totodată, prin procedee speciale, se pot obține drajeuri cu mai multe straturi, la care cedarea substanțelor active se face treptat.

O dată cu apariția comprimatelor, tehnica de acoperire este aplicată acestei noi forme farmaceutice și este generalizată prin folosirea cazanelor de drajefiere. Comprimatele sînt acoperite cu un strat uniform și compact de zahăr, care formează aproximativ 50% din greutatea drajeului. Mai recent s-a introdus acoperirea comprimatelor cu alte substanțe care formează un strat mai subțire. În ultimele două decenii au fost preconizate diferite procedee speciale de drajefiere, dintre care drajefierea pe cale uscată este cel mai important.

PREPARAREA DRAJEURILOR

Drajefierea propriu-zisă sau acoperirea cu zahăr se face în cazane sau turbine speciale și constă în adăugarea treptată a unei soluții de zahăr (sirop de acoperire), în care se adaugă o serie de substanțe care favorizează aderarea straturilor sau a coloranților. Cazanul de drajefiat este rotativ și prevăzut cu sisteme de încălzire și ventilație. Sîmburii se rotesc în interiorul cazanului și se acoperă treptat pînă cînd ajung la grosimea cerută. În acest timp se produce și uscarea realizată prin diferite procedee. Operația de drajefiere este destul de delicată și durează un timp îndelungat.

Cazanul de drajefiere este construit în general din metal. Cel mai adesea se întîlnesc cazane de cupru cositorit și uneori din fier galvanizat. Cuprul permite o bună transmitere a energiei calorice, este ieftin, dar are dezavantajul că poate reacționa cu diverse substanțe organice. Mai avantajos este oțelul inoxidabil, care are o mare inerție chimică și permite să se obțină cazane de formă regulată, solide și rezistente. Uneori se folosesc și recipiente de sticlă, cum este cazul acoperirii cu diferite metale (argintare, aurire) sau pentru obținerea unor preparate homeopatice.

Scanned with OKEN Scanner

Forma cazanelor este asemănătoare cu o sferă turtită (fig. 31). O importanţă destul de mare o prezintă dimensiunile cazanului şi mai ales raportul dintre diametru şi adîncime şi raportul dintre diametrul turbinei şi diametrul deschiderii. Raportul dintre diametru şi adîncime este de 1,5 : 1, iar pentru cazane mai mari 2 : 1, evitîndu-se o adîncime excesivă care îngreuiază lucrul.

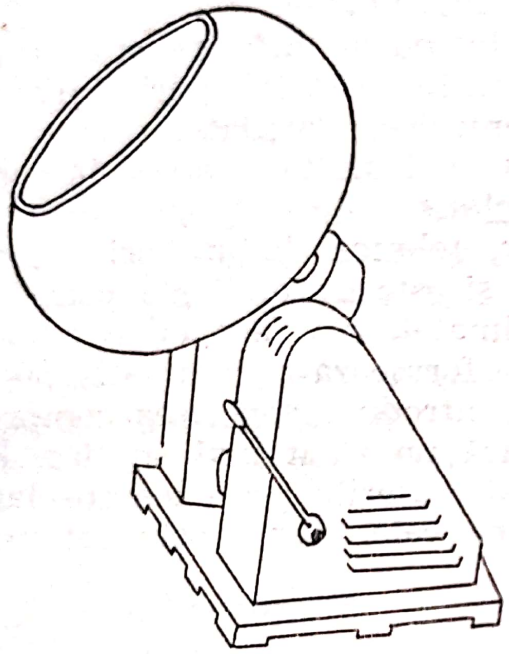


Fig. 31. — Turbină pentru drajefiere.

Capacitatea cazanului trebuie să fie proporţională cu cantitatea de comprimate care se drajefiază. Se va ţine seama că în general volumul final al comprimatului acoperit este cu cel puţin 50% mai mare decît volumul iniţial. În general, greutatea drajeului este aproape dublă faţă de cea a sîmburilor.

Diametrul cazanelor folosite în industrie este de 80—100 cm, pentru o producţie mai mică de 40—60 cm, iar pentru laboratoare şi farmacii de 10—30 cm. Un cazan cu diametrul de 90 cm serveşte pentru acoperirea a 120 000 de comprimate cu diametrul de 10 mm şi greutatea de 0,30 g, 250 000 de comprimate cu diametrul de 7,5 mm şi greutatea de 0,15 g sau 500 000 de comprimate cu diametrul de 5 mm şi greutatea de 0,05 g.

Cazanele de drajefiere sînt fixate pe un ax înclinat. Înclinarea este cuprinsă în general între 25 şi 35°, dar poate varia şi în afara acestor limite, după caz.

Cazanul de drajefiere se roteşte cu anumită viteză, care este în general de aproximativ 30 rot/min. Viteza de rotaţie poate fi micşorată sau mărită dependent de mărimea sîmburilor sau de fazele de lucru. Pentru sîmburi de dimensiuni mai mici viteza se micşorează. În timpul lustruirii, viteza poate fi mărită. Cazanele perfecţionate au dispozitive care permit reglarea vitezei în timpul funcţionării.

Încălzirea cazanelor se face cu diferite surse de căldură. În general, încălzirea trebuie să fie moderată pentru a evita o uscare rapidă care determină un înveliş neuniform şi poate duce la o se-

Scanned with OKEN Scanner

rie de descompuneri ale substanţelor active. Încălzirea se poate face cu vapori cu gaz sau electricitate. Încălzirea cu vapori de apă a fost în bună parte abandonată, deoarece la acest sistem temperatura nu poate fi reglată şi controlată cu uşurinţă datorită presiunii inconstante a vaporilor. În plus răcirea cazanelor se face mai lent. Încălzirea directă a cazanului a fost înlocuită prin introducerea aerului cald în interiorul bazinului. Temperatura aerului poate fi reglată folosindu-se în general o încălzire, astfel ca la intrarea în cazan aerul să aibă 60—70°. Instalaţia de aer cald este constituită din tuburi cu diametrul mare aşezate orizontal pe plafonul încăperii, de la care pornesc tuburi verticale, flexibile care pot fi manevrate şi orientate în direcţia cazanelor de drajefiere.

Încălzirea poate fi obţinută şi cu ajutorul unor surse de raze infraroşii, care acţionează de la o distanţă de 12—13 cm, cînd uscarea este mai rapidă.

Pentru mărirea vitezei de evaporare a apei sau a solvenţilor din soluţia de acoperire se insuflă aer cald în bazin în timpul rotaţiei. Datorită circulaţiei aerului se îndepărtează aerul încărcat cu umiditate de la suprafaţa comprimatelor. Dacă se lucrează cu solvenţi volatili, se recomandă introducerea de aer mai rece pentru a nu produce o uscare rapidă. Instalaţia de insuflare a aerului depinde de mărimea turbinelor. Pentru turbinele mari se folosesc tuburi care au diametrul de 10—15 cm, prevăzute cu o supapă care reglează debitul de aer. Volumul necesar de aer este de 3—5 m^3/min. La sistemele perfecţionate de ventilare există şi dispozitive de aspirare a aerului care au rolul de a absorbi aerul umed şi de a aspira pulberea care se formează înăuntrul bazinului datorită frecării sîmburilor. Tuburile de aspirare au acelaşi diametru ca cele de inspirare, dar viteza de absorbţie trebuie să fie mai mare decît viteza de insuflare a aerului. Tuburile de aspirare au partea terminală lărgită, ceea ce măreşte suprafaţa de acţiune.

În timpul lucrului, încărcarea cazanului trebuie făcută cu grijă. O cantitate prea mică de sîmburi face ca frecarea să fie redusă cînd nu se obţin învelişuri uniforme. Umplerea aproape completă a cazanelor poate produce sfărîmarea sau deformarea unor sîmburi datorită greutăţii excesive a masei. Umplerea completă a cazanului poate duce la revărsarea materialului. Prin rotirea cazanului pe plan înclinat, masa de sîmburi este mişcată pînă la un punct maxim, după care întreaga cantitate se răstoarnă şi cade, operaţia repetîndu-se în continuu. Mişcarea de rotaţie este de la stînga la dreapta, pentru a permite o mai uşoară intervenţie în timpul lucrului.

Procesul de drajefiere se realizează în mai multe faze de lucru: acoperirea, stratificarea, colorarea, uniformizarea, lustruirea.

Scanned with OKEN Scanner

Acoperirea simburilor

Acoperirea este operația prin care sîmburii sînt înveliți cu un strat izolator care protejează împotriva pătrunderii umidității în timpul drajefierii. Sîmburii separați de pulberea aderentă sînt introduși în cazan. Se aduce apoi în fir subțire sirop cald. Cantitatea de sirop variază în funcție de compoziția sa și natura și dimensiunile sîmburilor. Cantitatea de sirop prevăzută pentru această fază se adaugă în mai multe straturi succesive, după fiecare strat fiind necesară uscarea. Uscarea se face în cazan cu aer cald sau raze infraroșii. După uscare se îndepărtează praful aderent prin cernere sau prin aspirare. Este preferabil ca îndepărtarea prafului aderent să se facă prin aspirare, deoarece prin cernere este necesar ca sîmburii să fie scoși din cazan.

Siropul de acoperire conține gumă arabică, gelatină, la care se pot adăuga în soluție sau separat talc, carbonat de calciu, amidon etc. Adăugarea de pulberi este uneori necesară pentru a împiedica lipirea nucleelor datorită vîscozității și conținutului în gumă a siropului.

Stratificarea

Stratificarea, îngroșarea, este operația următoare care constă din aplicarea unui strat compact, de zahăr. În acest scop se adaugă un sirop concentrat de zahăr, în care se găsește sub formă de suspensie, carbonat de calciu, talc sau amidon. Sîmburii conspergați și uscați se introduc în turbina de drajefiere încălzită și se adaugă siropul în mai multe etape. După adăugarea unei anumite cantități de sirop, sîmburii se usucă și operația se repetă de 20—30 ori. La sfîrșitul acestei operații, sîmburii sînt acoperiți cu un strat gros, dar suprafața lor nu este uniformă. Se recomandă ca nucleele astfel acoperite să fie uscate timp de cîteva ore la 40—50°.

Colorarea

Colorarea este o altă operație prin care se introduc peste sîmburii din turbină soluții colorante; uneori colorarea se face în același timp cu îngroșarea. Pentru colorare se folosește o singură soluție. Adăugarea de siropuri diferite duce la colorații diferite chiar dacă proporția de colorant este aceeași. Siropul pentru colorare se adaugă încălzit la 40—50°. După colorare, drajeurile se usucă la 40—50° timp de cîteva ore.

Scanned with OKEN Scanner

Uniformizarea

Uniformizarea (netezirea sau șlefuirea) este operația prin care se urmărește omogenizarea suprafeței. Șlefuirea suprafeței este necesară pentru a se obține un drajeu uniform cu suprafață foarte netedă. Se lucrează cu sirop diluat în cantități mici. Viteza de rotație a cazanului este mai redusă pentru a se evita sfărîmarea.

Lustruirea

Lustruirea este ultima operație care are drept scop de a da drajeurilor un aspect plăcut, suprafața lor devenind perfect netedă și strălucitoare. Pentru lustruire se folosesc amestecuri sau emulsii care conțin grăsimi, ceruri sau lacuri, cum ar fi: ceară albă, ceară de Carnauba, parafină, cerezină, ulei de cacao etc. Lustruirea se poate obține atît în cazanele de drajefiat obișnuite, cît și în tambure speciale pentru lustruire. Cazanele speciale pentru lustruire au formă cilindrică, fundul și partea anterioară sînt constituite din două discuri plane rigide. Discul anterior are o gură pentru încărcare și descărcare. Cele două discuri sînt legate cu vergele așezate de-a lungul marginilor. Întreaga turbină este căptușită cu pînză groasă. Părțile laterale ale turbinei își modifică ușor forma, datorită greutății drajeurilor care se învîrtesc (fig. 32).

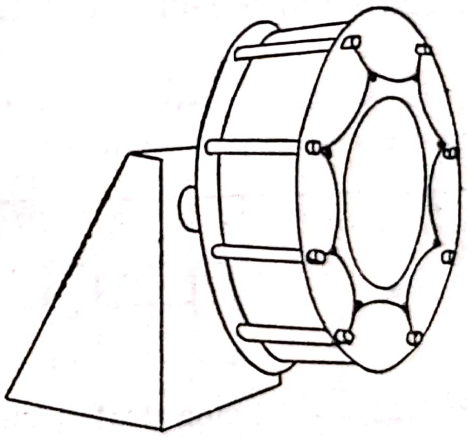


Fig. 32. — Turbină pentru lustruirea drajeurilor.

O altă metodă de lustruire este căptușirea interiorului unei turbine obișnuite cu un amestec de lustruit, după care se introduc drajeurile și se pune în mișcare.

Acoperirea sîmburilor se poate face și cu alte substanțe în afara zahărului. Astfel, în acest scop s-au folosit zeină, alcool polivinilic, carbowax, derivați de celuloză etc. Procesul tehnologic se aseamănă cu cel întîlnit în drajefierea cu zahăr.

Prepararea drajeurilor gastrorezistente se aseamănă cu drajefierea obișnuită, doar substanțele de acoperire fiind diferite. Prin acoperirea cu înveliș gastrorezistent se urmărește, pe de o parte, ca medicamentele să fie ferite de acțiunea sucului gastric, iar pe de altă parte să se evite iritarea stomacului. Totodată se pot realiza preparate care au un timp de dezagregare mai mare. Pentru reali-

Scanned with OKEN Scanner

zarea învelișului gastrorezistent se folosesc șelac, gelatină, derivați ai alcoolului polivinilic, derivați de celuloză, ftalați acizi de monozaharide, zeină etc.

Drajefierea uscată

Acest procedeu denumit și drajefiere prin comprimare constă din acoperirea unui comprimat care constituie sîmburele cu un strat de material uscat cu ajutorul mașinilor de comprimat. Drajefierea prin comprimare reprezintă un progres însemnat în tehnica farmaceutică, cu ajutorul căreia se pot realiza preparate superioare în ceea ce privește stabilitatea și acțiunea farmacologică. Prepararea în absența apei permite evitarea unor reacții de descompunere a unor medicamente sensibile la umiditate. Înlăturarea încălzirii este de asemenea un factor pozitiv în ceea ce privește stabilitatea. Un alt avantaj este constituit de posibilitatea prelucrării separate în comprimat și înveliș a unor componente care pot să reacționeze între ele dînd naștere la incompatibilități. Învelișul drajeului este exact dozat, pe cînd la drajefierea obișnuită dozajul poate să varieze în limite destul de largi. Procedeul permite obținerea de drajeuri gastrorezistente sau cu acțiune prelungită. În plus, spațiul de lucru necesar unei operații de drajefiere pe cale uscată este mai redus, timpul mai mic și în general întreaga operație mai economică.

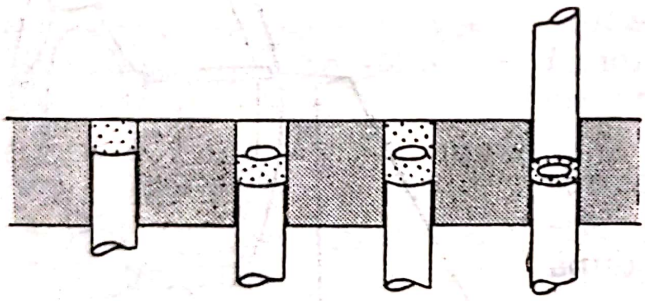


Fig. 33. — Schema drajefierii prin comprimare.

Obținerea drajeurilor pe cale uscată se face cu ajutorul unor mașini de comprimat speciale.

Un tip de mașină funcționează după aceleași principii ca și mașinile de comprimat rotative, aplicînd învelișul peste sîmburii realizați cu o altă mașină. Comprimatele sînt introduse cu ajutorul unui mecanism și a vidului în matriță în care se găsește granulatul care formează stratul învelișului. După centrarea exactă a comprimatului, dispozitivul de umplere aduce în matriță materialul care constituie partea superioară a stratului de înveliș, după care urmează comprimarea și evacuarea (fig. 33).

În timpul drajefierii uscate trebuie să se realizeze anumite condiții pentru a se obține preparate corespunzătoare. O problemă esen-

Scanned with OKEN Scanner

țială este realizarea adezivității necesare între comprimatul-sîmbure și materialul care constituie învelișul extern. O altă problemă destul de complexă este centrarea sîmburelui în matriță și realizarea unui înveliș uniform. În general, granulatele din care se prepară sîmburele au dimensiuni ceva mai mari, astfel încît comprimatul să rezulte cu oarecare porozitate pentru a ușura aplicarea granulatului care formează învelișul.

Se pot prelucra sub această formă toate medicamentele care se pretează pentru comprimare. Uneori, substanțele active sînt introduse numai în sîmbure, alteori atît în sîmbure, cît și în înveliș, după necesități. O atenție deosebită trebuie acordată prelucrării granulatelor care trebuie să aibă un conținut mai scăzut în umiditate decît în mod obișnuit, în unele cazuri fiind chiar necesară uscarea în vid. De asemenea, excipienții care se folosesc trebuie aleși cu grijă.

Prepararea drajeurilor prin comprimare permite să se rezolve probleme importante din punct de vedere tehnic, dar introducerea pe scară largă a acestui procedeu este încă îngrădită de prețul destul de mare al aparaturii.

CONTROLUL DRAJEURILOR

Drajeurile trebuie să se dezagrege sau să se dizolve în cel mult 60 de minute într-o soluție care conține 0,25 g pepsină, 2 ml acid clorhidric diluat și apă la 100 ml la temperatura de 37—38° (F.R. IX.) Drajeurile enterosolubile nu trebuie să se desfacă după 2 ore în soluția de mai sus. Acestea trebuie să se dizolve sau dezagrege în timp de 2 ore într-o soluție care conține 0,28 g pancreatină, 1,50 g bicarbonat de sodiu completată cu apă la 100 ml la 37—38°. Alți autori consideră că drajeurile trebuie să reziste 3—5 ore în suc gastric artificial și să se dezagrege în cel mult 40—60 minute în suc intestinal artificial.

FORME FARMACEUTICE CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ

În această grupă sînt incluse o serie de preparate dintre care cele mai multe sînt forme farmaceutice de uz intern care au o tehnologie de preparare asemănătoare cu cea întîlnită la comprimate și drajeuri.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul unui medicament este determinat de cantitatea care acționează într-un anumit loc al organismului. Anumite substanțe acționează local în regiunea pe care se aplică dar majoritatea medicamentelor trebuie să pătrundă în mediul intern (sînge, limfă, lichide extravasculare). Concentrația acestora depinde de diferența între cantitatea absorbită și cantitatea eliminată prin diferite sisteme sau prin inactivări.

Studiul absorbției medicamentelor a arătat că fiecare substanță medicamentoasă are o zonă de concentrație terapeutică cuprinsă între o limită superioară deasupra căreia riscă să devină toxică și o limită inferioară sub care devine ineficace. Au fost propuse diferite procedee de menținere a concentrației terapeutice eficace printr-o singură administrare.

Administrarea lentă și continuă obținută prin perfuzii — picătură cu picătură — este practicată pe cale intravenoasă sau rectală. Această metodă are aplicații limitate cerînd condiții speciale de administrare printre care imobilizarea bolnavului și existența unui personal calificat.

Administrarea pe cale bucală, prin fracționarea în doze repetate, așa cum se procedează în medicația clasică, avînd de asemenea dezavantajii, s-a urmărit administrarea unei cantități de medicament care să acționeze un timp mai îndelungat.

Astfel, în ultima vreme a luat o dezvoltare apreciabilă o serie de forme farmaceutice care sînt apte să mențină un anumit nivel de concentrație al medicamentului în organism un timp mai îndelungat. Aceste medicamente poartă denumirea de medicamente cu acțiune prelungită sau produse retard. Cele mai utilizate sînt preparatele solide administrate pe cale orală.

Noile forme farmaceutice asigură o cedare controlată în timp a medicamentului. Realizarea acestor produse s-a făcut prin procedee fiziologice, fizico-chimice și galenice.

Procedeele fiziologice, constau în asocierea medicamentului cu diferite substanțe cu anumită acțiune proprie capabile să încetinească absorbția sau eliminarea.

Încetinirea absorbției în cazul preparatelor injectabile poate fi obținută printr-o vasoconstricție locală. Diminuarea vitezei de eliminare poate fi realizată prin mijloace diverse, cum ar fi scăderea permeabilității renale prin blocajul elementelor funcționale. Aceste procedee sînt mai greu de pus în aplicare și necesită o supraveghere strictă a bolnavilor.

Procedeele fizico-chimice constau în modificarea structurii substanței medicamentoase pentru a-i conferi un nou mod de absorb-

Scanned with OKEN Scanner

ție. Transformarea unor molecule simple în molecule mai complexe cu solubilitate scăzută în apă, creează un obstacol pentru resorbție.

Sărurile penicilinei obținute prin combinarea funcției acide cu baze complexe cum ar fi procaina, devin active în organism după scindarea moleculei, și eliberarea penicilinei. Este de asemenea posibil ca să se blocheze chiar o funcție esențială a unei substanțe care redevine liberă și activă prin scindare treptată. Astfel, prin esterificarea funcției alcool a unor hormoni steroidici cu diverși acizi, cu catenă mai mult sau mai puțin lungă, se obțin compuși care se scindează lent în organism. Esterii proveniți de la testosteron sau oestradiol pot avea o acțiune de cîteva săptămîni. Insulina combinată cu săruri de zinc și cu protamină duce la complecși care eliberează substanța activă foarte lent.

Astfel de procedee fac apel la sinteză și noii compuși pot avea în oarecare măsură o acțiune diferită.

Procedeele galenice constau în utilizarea unor operații farmaceutice pentru obținerea de preparate speciale care pun în libertate substanța activă în timp. Sînt metodele cele mai utilizate care au dus la punerea la punct a unor noi clase de preparate.

Se disting două grupe de preparate: forme farmaceutice retard parenterale și forme farmaceutice orale cu acțiune prelungită.

PREPARATE RETARD PARENTERALE

Formele farmaceutice parenterale cu acțiune prelungită pot fi realizate prin diverse artificii de tehnică.

În unele cazuri substanța activă, deși se găsește dizolvată în apă, preparatul acționează lent deoarece în soluție se adaugă substanțe care întîrzie cedarea. Astfel de substanțe sînt apte să formeze soluții coloidale care sînt capabile să rețină principiul activ și să-l cedeze progresiv. Se folosesc substanțe macromoleculare inerte ca: polivinilpirolidonă, dextran, pectină, proteine plasmatice, derivați de celuloză.

Emulsiile parenterale constituie de asemenea preparate cu acțiune prelungită. Este vorba de emulsii de tipul A/U în care picăturile de soluții apoase ale medicamentului sînt înconjurate de un film hidrofob și impermeabil de ulei. Această peliculă limitează schimburile spontane cu lichidele din țesuturile organismului.

Suspensiile reprezintă un alt mijloc de a introduce în țesuturi substanțe insolubile sub o formă relativ omogenă. Viteza de acțiune în cazul suspensiilor parenterale depinde de mărimea particulelor,

Scanned with OKEN Scanner

de natura chimică și de cantitatea lor. Astfel, se folosesc suspensii uleioase de iodobismutat de chinină sau suspensii apoase de insulină sau a unor derivați de penicilină.

Soluțiile uleioase acționează asemănător cu suspensiile. Substanțele dizolvate în solvenți neapoși în contact cu lichidele extracelulare apoase se insolubilizează spontan dînd naștere la cristale foarte fine (genocristale). Aceste cristale acționează foarte lent. Se folosesc soluții uleioase (vitamina D, testosteron, oestradiol) sau solvenți organici.

O altă formă parenterală o reprezintă comprimatele pentru implantare.

PREPARATE ORALE CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ

Administrarea pe cale orală a unui preparat cu acțiune prelungită trebuie să conducă la eliberarea unei doze inițiale și stabilirea rapidă a unei concentrații sanguine eficace în prima fază urmată de menținerea acestei concentrații pe o perioadă anumită de timp. Prin administrare obișnuită concentrația de substanță activă atinge un vîrf (maximum) care descrește rapid. La administrarea repetată la intervale de 4 ore a trei doze graficul nivelului sanguin are forma din fig. 34. Se remarcă posibilitatea ca prin astfel de administrare să se ajungă la atingerea unor concentrații care depășește zona de concentrație terapeutică. Prin administrarea unui produs retard se elimină maximele și cu o singură doză se asigură o concentrație corespunzătoare timp de 8—12 ore sau mai mult (fig. 35).

Mijloacele tehnologice moderne au permis realizarea unor medicamente cu acțiune prelungită, pornind de la aproape toate formele farmaceutice care se administrează pe cale bucală: comprimate, pilule, capsule, granule și chiar la siropuri.

Tehnica folosită diferă de la un preparat la altul. Principiul de bază constă în acoperirea sau protejarea medicamentelor cu substanțe gastrorezistente și enterosolubile, care fiind greu digerabile încetinesc cedarea și deci absorbția medicamentelor.

Au fost realizate tablete și granule care conțin straturi diferite de substanță activă acoperite cu învelișuri corespunzătoare. În partea externă se găsește medicamentul în cantitatea necesară dozei de atac (25—50%), iar în straturile următoare și în nucleu se găsește restul medicamentului acoperit cu substanțe protectoare care garantează o cedare treptată.

Scanned with OKEN Scanner

O soluție tehnică relativ simplă este obținerea de comprimate formate din două straturi suprapuse fiecare dintre ele avînd caracteristici de cedare diferite. De obicei cele două straturi sînt colorate diferit.

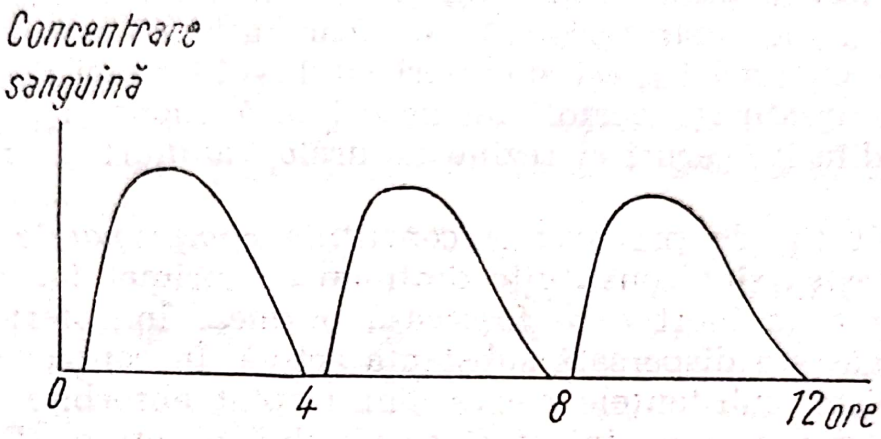


Fig. 34. — Graficul concentrației în sînge a unui medicament la administrarea a 3 doze la interval de 4 ore.

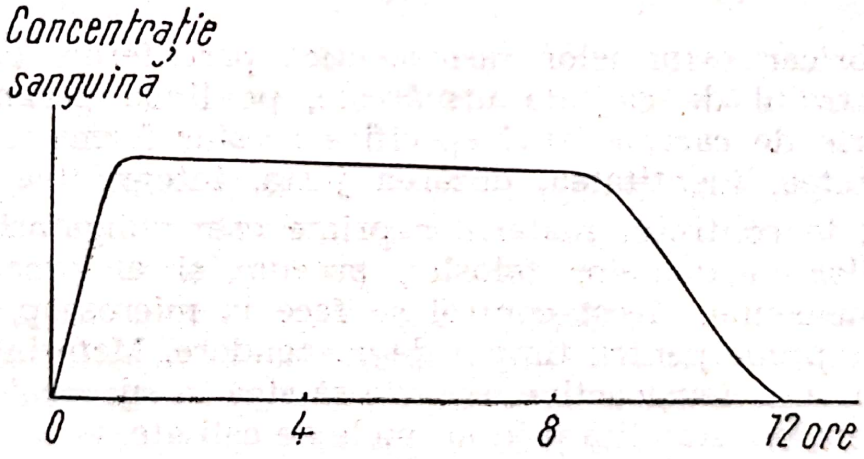


Fig. 35. — Graficul concentrației sanguine a unor medicamente cu acțiune prelungită.

O altă metodă constă în condiționarea medicamentului în doze diferite sub formă de granulate care sînt acoperite cu excipienți mai mult sau mai puțin digerabili. Aceste granulate în general colorate diferit se amestecă în proporțiile necesare și se comprimă. În timpul comprimării trebuie să se evite deformarea sau distrugerea stratului protector al granulatelor ceea ce ar modifica viteza de cedare a medicamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a se îndepărta acest neajuns s-a realizat condiționarea granulelor în capsule gelatinoase dar acest procedeu prezintă dificultatea că dozarea și umplerea capsulelor cere mașini speciale perfecționate. O astfel de capsulă numită *spansulă* poate conține pînă la 600 granule sferice mici acoperite cu diferite învelișuri pentru a se putea asigura o activitate dirijată în timp.

Substanțele gastrorezistente sau care asigură o acțiune înceată și dirijată sînt: acizi grași superiori cu 12—18 atomi de carbon, saturați sau nesaturați, acetoftalat de celuloză, mono și polistearat de celuloză, diferite ceruri și rezine naturale, taninuri și anumite proteine.

Un alt tip de preparat îl constituie *comprimatele cu matriță inertă*. Acestea sînt constituite dintr-un comprimat format dintr-un material plastic inert care formează o rețea. În interiorul acestei rețele se găsește dispersată substanța activă. În contact cu lichidele din organism, substanțele active sînt treptat absorbite iar comprimatul matriței rămîne intact și se elimină ca atare. (De exemplu: Bergofen-retard, Codenal-retard.)

Controlul preparatelor cu acțiune prelungită

La fabricarea formelor farmaceutice parenterale cu efect întîrziat, controlul de calitate urmărește, pe lîngă parametrii obișnuiți, o serie de caracteristici specifice acestor forme, ca: sterilitatea, toxicitatea, identitatea, dozarea justă, integritatea.

Astfel, la controlul materiilor prime este obligatoriu controlul dimensiunilor particulelor folosite, precum și al procentului din fiecare dimensiune. Acest control se face la microscop. De asemenea, se face proba pentru timpul de suspendare. Materia primă, tratată cu substanțe tensioactive, trebuie să stea în suspensie o anumită perioadă de timp, stabilită prin normele de calitate.

La produsul finit, se execută toate probele prescrise pentru un produs obișnuit, adică: proba de sterilitate, toxicitate, dozare, identitate, controlul macroscopic, toleranța.

SOLUȚII

Soluțiile *(solutiones)* sînt lichide limpezi preparate prin dizolvarea substanțelor medicamentoase într-un vehicul. După farmacopee, soluțiile medicamentoase sînt preparate lichide care conțin

Scanned with OKEN Scanner

una sau mai multe substanţe dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenţi.

Administrarea soluţiilor se poate face: intern, extern sau parenteral. În acest capitol vor fi prezentate soluţiile de uz intern şi de uz extern. Soluţiile injectabile şi cele oftalmice fac obiectul unor capitole separate.

Medicamentele lichide (limpezi) sînt constituite dintr-un mediu de dispersie lichid în care sînt dispersate omogen substanţele active care pot fi solide, lichide sau gazoase. Soluţiile ocupă un volum apreciabil în practica farmaceutică deoarece prezintă avantajul că sînt preparate perfect dozate, care se absorb şi acţionează destul de prompt.

Forma lichidă permite să se varieze uşor posologia. După dizolvarea într-un vehicul medicamentele sînt mai puţin iritante decît sub formă solidă (pulbere, comprimate). Pentru uz intern soluţiile pot fi îndulcite şi aromatizate şi prin aceasta sînt mai uşor acceptabile pentru bolnav. Forma lichidă este indispensabilă pentru produsele higroscopice sau pentru asocierile de substanţe care duc la amestecuri eutectice, moi sau lichide. Preparatele lichide prezintă dezavantajul că sînt mai greu de manipulat şi de transportat şi sînt mai puţin stabile decît preparatele solide.

Două sau mai multe substanţe formează o soluţie cînd moleculele se amestecă intim, dînd naştere unei faze omogene.

În general, soluţiile pot fi clasificate în 3 mari grupe: micromoleculare, micelare şi macromoleculare.

1. *Soluţii micromoleculare.* Sînt soluţii în care faza dispersată este formată din microunităţi, molecule sau ioni, împrăştiate omogen în solvent. Dimensiunea particulelor solvatului este de 1—10 Å.

2. *Soluţii micelare.* Sînt sisteme formate din agregate de ioni sau molecule (micele) dispersate în solvent. Aceste soluţii au proprietăţi comune cu soluţiile micromoleculare cum ar fi: claritatea şi vîscozitatea dar diferă prin unele proprietăţi fizice, presiune de vapori, presiune osmotică, conductibilitate etc. Importanţa acestor sisteme pentru practica preparării medicamentelor a crescut datorită aplicării lor în domeniul solubilizării micelare.

3. *Soluţii macromoleculare.* În aceste sisteme solvatul este dispersat sub formă de molecule ca şi în soluţiile micromoleculare. Diferenţierea constă în faptul că moleculele au dimensiuni foarte mari. Soluţiile de gume naturale, albumine, derivaţi de celuloză sînt exemple în această direcţie.

Componentele unei soluţii sînt: solvatul sau dizolvatul de o parte şi solventul, dizolvantul sau solutul, de alta.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi se poate spune că componentele unei soluţii au rol aproape identic, se face distincţia între solvent şi substanţele dizolvate. Dacă un singur component al soluţiei este lichid, acesta se consideră totdeauna solvent. Dacă mai multe componente sînt lichide, cel care are un volum mai mare este considerat solvent.

Cînd într-o soluţie substanţa solidă se află în exces soluţia este *saturată*, iar gradul de dizolvare al substanţei solide se numeşte *solubilitate*. Solubilitatea variază de la substanţă la substanţă. Solubilitatea unei substanţe este influenţată de structura moleculară proprie şi de cea a solventului, de temperatură şi de prezenţa altor substanţe.

Din punct de vedere farmaceutic prezintă interes soluţiile în care mediul de dispersie este lichid. În funcţie de natura substanţei dizolvate se deosebesc trei feluri de soluţii: *soluţii de gaze în lichide, soluţii de lichide în lichide* şi *soluţii de solide în lichide.*

SOLUŢII DE GAZE ÎN LICHIDE

Solubilitatea gazelor în lichide variază după natura lichidului. Ţinînd de difuziunea ridicată a gazelor, solubilitatea acestora depinde de presiune şi temperatură. În fine, solubilitatea poate fi influenţată de prezenţa altor substanţe dizolvate. În farmacie se folosesc soluţii apoase de acid clorhidric, de amoniac sau de bioxid de carbon. Sub formă de preparate se folosesc mai ales soluţii de bioxid de carbon care ia naştere în urma unei reacţii chimice (limonade).

SOLUŢII DE LICHIDE ÎN LICHIDE

Există lichide miscibile unul cu celălalt în orice proporţie şi lichide parţial miscibile şi în sfîrşit lichide nemiscibile care nu dau soluţii. Dacă se adaugă eter în apă se obţine la început o soluţie dar într-un anumit moment dizolvarea eterului nu mai are loc şi lichidele se separă în două faze. În cazul amestecurilor binare de lichide miscibilitatea depinde de temperatură. În practica farmaceutică se întîlnesc lichide miscibile între ele în orice proporţii (apă, alcool, glicerină) sau altele parţial miscibile în care unul dintre componente are o limită superioară de solubilitate (cloroform în apă, bromoform în apă, fenol în apă). Prepararea acestor soluţii este în mod obişnuit foarte simplă amestecarea (agitarea) componentelor fiind suficientă.

Scanned with OKEN Scanner

SOLUȚII DE SOLIDE ÎN LICHIDE

Soluțiile de solide în lichide sînt cele mai importante în practica farmaceutică. Substanțele solide au o anumită solubilitate în lichide. Această solubilitate depinde de structura solidului și lichidului. Substanțele sînt cu atît mai solubile cu cît au o asemănare mai mare cu solventul.

Clasificarea soluțiilor medicamentoase se poate face după:

— *natura dizolvantului* (soluții apoase, soluții alcoolice, soluții hidroalcoolice, soluții uleioase etc.);

— *compoziție* (soluții simple și compuse);

— *modul de preparare* (soluții obținute prin dizolvare simplă, prin distilare sau prin extracție).

Dintre preparatele farmaceutice care intră în grupa soluțiilor cele mai importante și mai răspîndite sînt soluțiile apoase. La acestea se adaugă soluțiile alcoolice, soluțiile uleioase și soluțiile în care vehiculul este format din două sau mai multe lichide (amestecuri hidroalcoolice, hidroglicerinate, asocieri de apă, alcool și glicerină etc.). O categorie aparte o formează soluțiile injectabile și colirele care deși sînt soluții obișnuite necesită în plus operația de sterilizare. Tot în clasa soluțiilor pot fi încadrate și preparatele extractive lichide care în general conțin substanțe dizolvate molecular. Acestea formează însă un capitol separat deoarece la prepararea lor se aplică extracția care este o dizolvare selectivă a principiilor active din produse naturale.

COMPONENTELE SOLUȚIILOR

Soluțiile sînt constituite din substanțe active și solvenți. Pentru a se asigura o preparare corespunzătoare a soluțiilor trebuie să se cunoască proprietățile fizico-chimice ale substanțelor care urmează să se dizolve și cele ale solvenților.

Substanțele medicamentoase solide constituie principalele componente ale soluțiilor deoarece acestea imprimă acțiunea terapeutică. În unele formule figurează și alte substanțe solide care urmează a fi dizolvate. Acestea pot contribui la ameliorarea preparatului (corectori de gust, aromatizanți, coloranți) sau la stabilitatea acestuia (agenți antimicrobieni, antioxidanți, stabilizatori chimici).

Vehiculul este constituit din solventul propriu-zis, alături de alte componente, cum ar fi de exemplu: siropurile adăugate pentru îndulcire.

Scanned with OKEN Scanner

Atît substanţele active cît şi solvenţii trebuie să corespundă cerinţelor prevăzute în farmacopee sau în alte norme aprobate oficial.

Substanţe medicamentoase

Substanţele active solide constituie de obicei faza dispersată a unei soluţii. Acestea au o structură chimică foarte variată care determină o serie de proprietăţi. Cea mai importantă caracteristică pentru obţinerea soluţiilor este solubilitatea. Constituţia chimică a substanţelor poate da indicaţii asupra solubilităţii. Sărurile minerale şi organice sînt în majoritatea lor solubile în apă şi insolubile în hidrocarburi, uleiuri, cloroform, eter. Derivaţii aromatici, fenolii, hidrocarburile, uleiurile volatile, acizii organici, sînt solubile în cloroform, eter, dar sînt insolubili în apă.

Asemănarea funcţiunilor, prezenţa grupărilor hidrofile (— OH, — COOH, — CHO) sau oleofile (lanţuri hidrocarbonate dau indicaţii asupra solubilităţii. Alcoolii sînt solubili între ei ca şi uleiurile şi esenţele. Esterii sînt solubili în acetat de etil. Glicolii şi poliolii cu multe funcţii-OH sînt solubili în apă.

Solvenţi

În general solvenţii sînt substanţe lichide care pot face ca substanţele solide să capete starea lichidă. Se spune că solventul dizolvă solidul.

Solvenţii folosiţi în practica farmaceutică pot fi împărţiţi în trei grupe:

1) apă, alcool etilic, alcool metilic, glicerină;

2) acetonă, cloroform, alcool amilic, eter acetic, eter etilic;

3) benzen, sulfură de carbon, benzină, ulei de terebentină, ulei de parafină.

Această clasificare este făcută după proprietăţile polare ale solvenţilor.

Solvenţii din aceeaşi grupă se amestecă între ei în orice proporţie. Cei din grupa I-a sînt parţial miscibili cu cei din grupa a 2-a dar nu se amestecă cu cei din grupa a 3-a. Solvenţii din grupa a 2-a sînt parţial miscibili cu celelalte două grupe de solvenţi.

Solubilitatea substanţelor active în solvenţi depinde de polaritatea acestora şi de asemănarea lor cu dizolvantul.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele polare constituite din atomi individuali sau grupe de atomi, care au diferenţe de potenţial între molecule sînt dizolvate de solvenţi polari (cei din prima grupă).

Substanţele nepolare, constituite din atomi şi grupe de atomi care nu posedă forţe de echilibru reciproce sînt dizolvate de solvenţi nepolari (din grupa a treia).

Solvenţii întrebuinţaţi la prepararea soluţiilor trebuie să fie bine definiţi din punct de vedere chimic şi puri, să aibă putere de dizolvare faţă de substanţele active, să fie stabili şi inerţi din punct de vedere chimic, să fie incolori. De asemenea, solvenţii nu trebuie să aibă acţiune fiziologică şi să nu modifice acţiunea farmacodinamică a substanţelor pe care le dizolvă.

Pe lîngă solvenţii farmaceutici uzuali care sînt în număr restrîns (apă, alcool, glicerină), cerinţele actuale ale terapeuticii au impus inevitabil lărgirea continuă a gamei de solvenţi utilizaţi în farmacie şi mai ales în industrie.

Apa

Este dizolvantul cel mai folosit deoarece este bine tolerat de ţesuturi, procesele vitale avînd loc în mod obişnuit în mediu apos. Alimentele ca şi medicamentele ajung în celule numai în soluţie apoasă.

Apa suportă fără modificare acţiunea căldurii, ceea ce prezintă un avantaj deosebit pentru prepararea soluţiilor şi pentru sterilizarea prin căldură.

Molecula de apă este un dipol, adică are doi centri electrici plasaţi la o anumită distanţă. Această structură explică disocierea puternică a electroliţilor, hidratarea ionilor dizolvaţi, formarea de punţi de hidrogen.

Graţie constantei dielectrice ridicate apa constituie un solvent excelent pentru electroliţi. Pe de altă parte, datorită dimensiunilor reduse ale moleculelor şi a dipolmomentului foarte ridicat, apa permite şi dizolvarea neelectroliţilor.

Apa are o mare putere de dizolvare pentru substanţele anorganice şi dizolvă şi anumite substanţe organice. Astfel, apa este un solvent bun pentru acizi, baze, săruri, zaharuri, fenoli, aldehide, cetone, alcooli, aminoacizi, glicoside, gume, taninuri, fermenţi. Apa nu dizolvă: rezine, alcaloizi, baze, uleiuri volatile, grăsimi, hidrocarburi.

Apa dizolvă substanţe cu grupări polare, iar soluţiile respective la rîndul lor au uneori o capacitate de dizolvare mai mare decît a

Scanned with OKEN Scanner

apei pure (săruri minerale, acizi, zaharuri). De aceea, uneori pentru o mai bună dizolvare se adaugă apei acizi, bicarbonat de sodiu etc. De exemplu, soluția apoasă de acid clorhidric 5% dizolvă un număr apreciabil de compuși anorganici și organici. Practic toate substanțele organice care au în moleculă un atom de azot bazic sînt solubile în acid clorhidric diluat. Și acizii organici (acetic, formic, tartric) sînt utilizați pentru a favoriza dizolvarea unor principii active.

Apa potabilă nu corespunde cerințelor datorită conținutului în săruri anorganice, săruri organice, gaze, microorganisme, impurități insolubile etc. Apa potabilă nu poate fi folosită pentru prepararea medicamentelor finite. În industrie apa potabilă poate fi utilizată în unele operații intermediare.

Pentru prepararea medicamentelor se trece la purificarea apei prin demineralizare sau prin distilare.

Apa demineralizată

Apa demineralizată se poate obține cu ajutorul curentului electric prin electroosmoză și cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni.

Demineralizarea apei prin electroosmoză. Purificarea apei are loc în celule electroosmotice sub influența curentului electric. Apa potabilă supusă la o diferență de potențial, între doi electrozi care se găsesc în lichid, este debarasată de sărurile minerale. Aceste săruri se încarcă electric și disociază în ioni; ionii încărcați pozitiv denumiți cationi și cei încărcați negativ anioni, sînt atrași de cei doi electrozi, de catod și respectiv de anod.

Demineralizarea apei cu schimbători de ioni. Rășinile schimbătoare de ioni sînt substanțe solide care rețin și înlocuiesc unii ioni din soluții.

Schimbătorii de ioni sînt constituiți din particule care au dimensiuni între 0,5 și 1,5 mm și care sînt insolubili în apă. Purificarea apei se datorește unor reacții între un solid și un lichid (apa) fără să se producă schimbări radicale în structura solidului.

Schimbătorii de cationi, denumiți și rășini cationice sînt polimeri înalți de sinteză care sînt constituiți dintr-un suport electronegativ și grupări polare disociabile electropozitive. Aceștia sînt cationiții deoarece sînt capabili să producă un schimb de cationi, avînd grupări reactive acide.

Schimbătorii de anioni (rășini anionice) sînt constituiți dintr-un suport electropozitiv și grupări polare disociabile electronegative. Se numesc și anioniți deoarece sînt capabile să producă schimb de anioni, avînd grupări reactive bazice.

Scanned with OKEN Scanner

Schimbătorii de ioni sînt caracterizaţi printr-o serie de proprietăţi importante:

— prezenţa caracterului ionic imprimat de grupele polare active, grupe ionizante;

— capacitatea de schimb ionic;

— insolubilitatea în apă şi în solvenţi organici datorită structurii tridimensionale;

— gonflează în prezenţa apei;

— au o suprafaţă interioară şi exterioară foarte mare;

— granulaţie specifică;

— rezistenţă mecanică;

— capacitatea de a fi reutilizaţi în mod repetat după regenerări succesive.

O răşină schimbătoare de ioni în contact cu apa se umflă pînă la un volum anumit, în funcţie de tipul grupei funcţionale, de forma ionică a grupei, de numărul de grupe funcţionale şi de gradul de reticulare a polimerului. Mărimea granulelor şi porozitatea determină viteza de schimb ionic.

Apa potabilă este trecută mai întîi printr-o coloană în care se găsesc schimbători de cationi. Sărurile din apă în contact cu cationiţii cedează acestora cationii (Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) conform schemei:

$$Răşină- H^+ + Na^+Cl^- \rightleftarrows Răşină- Na^+ + HCl$$

Se formează acizii corespunzători. Mai departe se introduce apa în altă coloană unde în contact cu anioniţii aceşti acizi cedează anionii, după schema:

$$Răşină^+ OH^- + H^+Cl^- \rightleftarrows Răşină^+ Cl^+ + H_2O$$

Demineralizarea se poate face prin trecerea apei printr-o singură coloană în care se găseşte un amestec de schimbători de cationi şi schimbători de anioni.

Funcţionarea aparatelor de demineralizare se verifică prin determinarea rezistenţei electrice a apei obţinute. După un anumit timp de utilizare schimbătorii de ioni se regenerează prin spălări repetate sau se înlocuiesc.

În F.R.VIII se menţionează că se colectează fracţiunea care are rezistenţa specifică de cel puţin 1 milion ohmi.

Demineralizarea cu schimbători de ioni este o operaţie avantajoasă pentru că nu necesită încălzirea. Se obţine o apă al cărei grad de puritate chimică este mai ridicat decît la apa distilată. În schimb apa obţinută nu întruneşte calităţile apei distilate din punct de vedere bacteriologic.

Apa demineralizată prin electroosmoză sau cu ajutorul schimbătorilor de ioni poate fi folosită la prepararea formelor farmaceutice, în afară de soluții injectabile și colire unde se poate folosi numai apă distilată.

În F.R. IX apa demineralizată nu mai figurează.

Apa distilată

După farmacopee apa distilată este un lichid incolor, fără miros și fără gust care trebuie să corespundă următoarelor condiții de puritate:

Aciditate, alcalinitate. 10 ml apă distilată proaspăt fiartă și răcită se tratează cu o picătură de roșu de metil (I); lichidul trebuie să se coloreze în galben; se adaugă o picătură de acid clorhidric 0,01 *N*; coloraţia trebuie să treacă în roz.

Amoniu. Cel mult 0,00002 la sută. 50 ml apă distilată se compară cu 1 ml soluţie etalon completată cu apă la 50 ml (0,01 mg NH_4).

Azotaţi, azotiţi. 5 ml apă distilată se tratează cu 15 ml acid acetic 30% (R) și cu 2 ml soluţie α naftilamină-acid sulfanilic (R) la care se adaugă 0,12 g zinc pulbere (R) și se agită. După 15 minute nu trebuie să apară o coloraţie roză.

Bioxid de carbon. 25 ml apă distilată se agită cu un volum de hidroxid de calciu (R) într-un cilindru de 50 cmc cu dop rodat, soluţia trebuie să rămînă limpede 60 minute.

Calciu. 100 ml apă distilată se tratează cu 1 ml oxalat de amoniu (R); soluţia trebuie să rămînă limpede timp de 60 minute.

Cloruri. 100 ml apă distilată se tratează cu 5 picături de acid azotic (R) și 5 picături de azotat de argint (R); soluţia trebuie să rămînă limpede 60 minute.

Metale grele. 100 ml apă distilată se evaporă într-o capsulă de porţelan pînă la 10 ml; lichidul nu trebuie să dea reacţia pentru metale grele.

Sulfaţi. 100 ml apă distilată se tratează cu 1 ml clorură de bariu (R); soluţia trebuie să rămînă limpede 60 minute.

Amoniu-albuminoidic. 500 ml apă distilată se tratează cu 0,2 g carbonat de magneziu (R) și se distilează 200 ml. Se aruncă distilatul, se adaugă în flaconul de distilare 25 ml permanganat de potasiu soluţie alcalină (R) și se distilează încă 100 ml. Distilatul se tratează cu 4 ml reactiv Nessler (R). Coloraţia obţinută să nu fie mai intensă decît aceea a unui amestec format din 4 ml reactiv Nessler (R), 100 ml apă distilată, 4 ml soluţie-etalon (0,04 mg NH_4).

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe reducătoare. 100 ml apă distilată se tratează cu 2 ml acid sulfuric diluat (R), 1 ml permanganat de potasiu 0,01 N şi se fierbe 3 minute; soluţia trebuie să rămînă colorată în roz.

Reziduu prin evaporare. Cel mult 0,001 la sută. 100 ml apă distilată se evaporă pe baia de apă şi reziduul se usucă la 100—105° pînă la greutatea constantă.

Apa distilată poate fi supusă şi unui control biologic. Se poate urmări gradul de contaminare a apei. Apa distilată şi mai ales cea folosită pentru prepararea soluţiilor injectabile trebuie să fie proaspăt preparată, sterilă şi apirogenă.

Concentraţia contaminanţilor ionici poate fi determinată prin intermediul unui aparat care măsoară conductibilitatea obţinînd prin aceasta un indiciu asupra purităţii apei. Apa pentru soluţii injectabile trebuie să conţină pînă la 0,1 ppm (părţi pe milion) contaminanţi ionici exprimaţi în clorură de sodiu.

Conservarea apei distilate se face în flacoane de sticlă neutră sterilizate, bine închise la adăpost de surse de contaminare. În timp apa suferă modificări importante. Prin dizolvarea bioxidului de carbon din aer se produce o scădere a pH-ului pînă la 5—6. Totodată se poate produce poluarea cu microorganisme sau se pot dezvolta pirogene. De aceea se recomandă să se folosească apă proaspăt distilată.

Alcoolul este un solvent de mare importanţă pentru practica farmaceutică, după apă fiind solventul cel mai folosit. Dizolvă acizii organici, alucaloizii şi sărurile lor rezine, uleiuri volatile, balsamuri, fenoli, zaharuri. Alcoolul nu dizolvă grăsimi, uleiuri (în afara uleiului de ricin), pectine, gume, amidon. Se foloseşte pentru dizolvarea unor substanţe care se descompun în apă datorită hidrolizei. Un avantaj al alcoolului îl reprezintă faptul că are proprietăţi antiseptice.

Amestecurile de apă şi alcool au o largă utilizare, proporţiile de alcool şi apă alegîndu-se în funcţie de substanţele medicamentoase.

Amestecul hidroalcoolic are o acţiune de dizolvare mai mare decît a celor doi componenţi luaţi în parte. Prezenţa alcoolului în amestecurile hidroalcoolice prezintă avantaje însemnate.

Eterul se foloseşte mai ales pentru dizolvarea uleiurilor, grăsimilor, rezinelor, uleiurilor volatile şi a unor alcaloizi baze. Eterul de petrol are proprietăţi similare şi se foloseşte pentru debarasarea unor produse vegetale de componente grase înainte de a fi supuse extracţiei. Acest vehicul este mult utilizat în practică deoarece are o bună capacitate de dizolvare, fenomenele de hidroliză sînt diminuate şi are o bună stabilitate microbiologică.

Scanned with OKEN Scanner

Vinul are proprietăţi dizolvante apropiate de ale apei. Alcoolul şi acidul tartric îi măresc capacitatea de dizolvare. Vinul folosit în scopuri farmaceutice trebuie să aibă un conţinut în alcool de cel puţin 12%.

Oţetul, care conţine acid acetic în proporţie de 6—9% este folosit în farmacie ca dizolvant. Farmacopeea română prevede folosirea de soluţii de acid acetic, înlăturînd oţetul de vin.

Glicerina este un solvent remarcabil care se aplică deoarece dizolvă unii acizi minerali şi organici, alcaloizi şi sărurile lor, pepsină, taninuri, materii pectice, o serie de principii active din plante etc.

Puterea dizolvantă a glicerinei se datoreşte prezenţei grupărilor hidroxil datorită cărora are proprietăţi hidrofile. Capacitatea de dizolvare creşte cu temperatura. Trecerea în soluţie a unor substanţe cum sînt boraxul sau acidul boric se datoreşte unor reacţii chimice. Graţie vîscozităţii ridicate şi higroscopicităţii, glicerina aderă pe suprafaţa pielii şi mucoaselor. De asemenea, are proprietăţi umectante şi emoliente. Glicerina are în plus proprietăţi antiseptice.

Alcoolul izopropilic este un solvent cu proprietăţi asemănătoare cu ale alcoolului etilic şi este folosit în farmacie în unele linimente şi loţiuni. Are proprietăţi germicide şi dezinfectante. Este mai bine suportat de piele decît alcoolul etilic. Nu se foloseşte pentru uz intern.

Glicolii şi în special *propilenglicolul* se utilizează pentru capacitatea sa de a dizolva esenţe, alcaloizi bază, sulfamide, vitamine din grupul B, cloramfenicol, derivaţi barbiturici. Propilenglicolul folosit pentru a înlocui glicerina este foarte puţin toxic deoarece în organism se transformă în acid lactic şi acid piruvic. În schimb etilenglicolul este destul de toxic şi nu poate fi folosit pentru uz intern deoarece în organism se transformă în acid oxalic.

Propilenglicolul are o vîscozitate asemănătoare cu a glicerinei şi este miscibil cu apa, acetona şi cloroformul în orice proporţie. Se utilizează adesea pentru obţinerea de soluţii cu unele substanţe care în apă hidrolizează. Are acţiune antibacterială şi antifermentativă.

Poliglicolii, în primul rînd polietilenglicolii (macrogolii) cu greutate moleculară scăzută (între 200 şi 600) sînt lichide vîscoase netoxice şi neiritante. Sînt miscibile cu apa în orice proporţie. Se folosesc în unele preparate de uz extern.

Uleiurile vegetale. Uleiurile fixe de natură vegetală trebuie să fie lichide la temperatura camerei şi să nu rîncezească rapid. Se fo-

Scanned with OKEN Scanner

losesc uleiurile de floarea-soarelui, de soia, de germeni de porumb, de ricin, de măsline, de arahide, de seminţe de bumbac. Acestea dizolvă esenţele, fenolii, terpenele, acizii aromatici, aminele, alcaloizii bază, iodul, fosforul, camforul, alcoolii şi esterii aromatici. Cea mai mare parte a sărurilor minerale şi organice sînt puţin solubile în uleiuri. Prezenţa apei de cristalizare în anumite produse duce la soluţii uleioase tulburi. Uleiul de parafină are proprietăţi de dizolvare asemănătoare.

PREPARAREA SOLUŢIILOR

Operaţia prin care una sau mai multe substanţe solubile sînt dispersate omogen pînă la dimensiuni moleculare într-un dizolvant, se numeşte dizolvare, iar lichidul omogen rezultat se numeşte soluţie. O substanţă se dizolvă într-un vehicul în raport cu coeficientul de solubilitate. Fiecare substanţă pură are o solubilitate caracteristică într-un solvent dat şi la o temperatură determinată, este concentraţia sa în soluţie saturată. Solubilitatea se exprimă prin cantitatea maximă de substanţă dizolvată în 100 ml de solvent (soluţia obţinută este o soluţie saturată).

Solubilitatea unei substanţe se poate exprima şi prin cantitatea maximă dizolvată în 100 ml soluţie. De asemenea, solubilitatea poate fi exprimată şi prin numărul minim de părţi de solvent care dizolvă o parte din substanţă, exprimare folosită de farmacopee.

Farmacopeele prevăd la monografiile substanţelor medicamentoase indicaţii asupra solubilităţii. Astfel, solubilitatea poate fi exprimată prin cantitatea de solvent necesară pentru a se dizolva 1 g (o parte) de substanţă în vederea obţinerii unei soluţii saturate. De asemenea, se utilizează şi o serie de termeni care exprimă solubilitatea (tabelul IV).

Substanţa se consideră dizolvată dacă lichidul examinat cu ochiul liber nu conţine particule de substanţă nedizolvată. Urmele de impurităţi mecanice se trec cu vederea dacă soluţia corespunde etalonului de transparenţă şi dacă după 60 de minute aceste impurităţi se separă fără a forma un reziduu vizibil.

Aceste indicaţii ale farmacopeelor privind solubilitatea, deşi nu sînt analitic exacte, sînt deosebit de utile în practica farmaceutică.

De exemplu, solubilitatea clorurii de sodiu la 25° poate fi exprimată prin:

— un gram de clorură de sodiu se dizolvă în 2,786 ml de apă; acest mod de exprimare este menţionat în farmacopee care dă cu aproximaţie că 1 g de clorură de sodiu este solubil în 3 g apă;

Tabelul IV

Termen de solubilitate	Cantitatea de solvent necesară pentru o parte de substanță
Foarte ușor solubil	Cel mult 1 p. solvent
Ușor solubil	De la 1 p ... 10 p. solvent
Solubil	De la 10 p ... 30 p. solvent
Puțin solubil	De la 30 p ... 100 p. solvent
Foarte puțin solubil	De la 100 p ... 500 p. solvent
Greu solubil	De la 100 p ... 500 p ... 1 000 p. solvent
Foarte greu solubil	De la 1 000 p ... 10 000 p. solvent
Practic insolubil	Peste 10 000 p. solvent

Indicațiile de solubilitate prevăzute în tabel se înțeleg pentru temperatura de 15°—20°.

— 35,8 g de clorură de sodiu se dizolvă în 100 ml apă;

— 100 ml de soluție saturată de clorură de sodiu conține 26,47 g de substanță dizolvată;

— un litru de soluție saturată de clorură de sodiu conține 5,425 moli de substanță dizolvată (o soluție saturată de clorură de sodiu este 5,425 molară).

În F.R.IX solubilitatea substanțelor este dată la 20° dacă în monografiile respective nu se menționează altă temperatură.

Determinarea solubilității substanțelor solide după F.R.IX se execută cîntărind substanța fin pulverizată cu o exactitate de 0,01 g după care se aduce peste cantitatea de dizolvant prevăzută și se agită pînă la dizolvare. Dacă solubilitatea este indicată cu una din expresiile din tabelul IV se ia cantitatea de lichid în limita superioară precizată. Pentru substanțele solubile în timp sau greu solubile se încălzește amestecul la 50° pînă la dizolvare, se răcește pînă la 15° sub agitare și se verifică solubilitatea după ce s-a ținut soluția la 20° timp de două ore. Dacă substanțele se descompun sau se volatilizează prin încălzire amestecul se agită cîte 5 secunde la fiecare 5 minute, substanța trebuind să se dizolve în 30 de minute.

Cantitatea de substanță luată în lucru trebuie să corespundă la 10—20 ml soluție. Pentru substanțele ușor solubile sau scumpe se pot prepara 1—2 ml soluție.

Cînd se constată prezența unor impurități insolubile se controlează solubilitatea și în ceilalți dizolvanți prevăzuți. În general nu este obligatorie verificarea solubilității în toți dizolvanții menționați

Scanned with OKEN Scanner

naţi în monografia respectivă. Este recomandabil să se urmărească solubilitatea în cel puţin doi dintre dizolvanţii prevăzuţi.

Solubilitatea grăsimilor, cerurilor, parafinelor se face prin topirea produselor după care se adaugă dizolvantul, se agită pînă la răcire şi se verifică solubilitatea după 2 ore.

La substanţele lichide miscibile cu dizolvantul determinarea solubilităţii se face prin agitare. Dacă la amestecare se degajă căldură, verificarea se face după ce amestecul s-a menţinut 2 ore la 20°. Cînd se folosesc lichide volatile se lucrează în flacoane cu dop rodat.

Concentraţia soluţiilor se exprimă prin raportul dintre cantitatea de substanţă dizolvată şi cantitatea de soluţie rezultată în volum sau greutate. Concentraţia soluţiilor în farmacie se raportează în grame substanţă la 100 g sau 100 ml soluţie, şi se numeşte concentraţie procentuală sau „la sută". De asemenea, se foloseşte şi concentraţia exprimată la 1 000 g sau 1 000 ml de vehicul. În chimia analitică se folosesc concentraţii molare, normale etc.

Concentraţiile sau conţinutul în substanţă activă se exprimă după F.R.IX în modul următor:

— prin „% g/g" se înţelege cantitatea în grame de substanţă conţinută în 100 g produs final;

— formele farmaceutice lichide indiferent de solvent se prepară la greutate (g/g);

— prin „% g/v" se înţelege cantitatea în grame de substanţă conţinută în 100 ml produs final. Soluţiile injectabile şi reactivii se prepară la volum şi concentraţia se exprimă în acest fel:

— prin „% v/v" se înţelege volumul în ml conţinut în 100 ml produs final;

— prin „% v/g" se înţelege volumul în ml conţinut în 100 ml produs final.

Diluarea

În practică se prepară uneori soluţii mai concentrate pentru a se putea obţine la nevoie soluţii de concentraţii mai mici. Operaţia prin care se obţine o soluţie mai puţin concentrată dintr-o soluţie cu concentraţie mai ridicată se numeşte *diluare*.

Diluarea se poate face adăugînd peste soluţia concentrată dizolvant pur, sau amestecînd soluţia concentrată cu o soluţie care are o concentraţie mai mică decît cea care trebuie obţinută.

La diluarea cu dizolvant pur, cantitatea de solvent care trebuie adăugată se calculează cu ajutorul regulii de trei simplă. De exem-

Scanned with OKEN Scanner

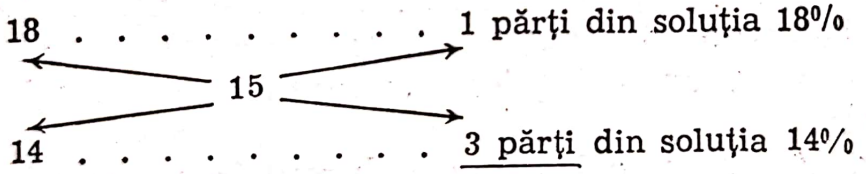
plu, dacă se cere să se prepare 100 g apă oxigenată care conține 3% peroxid de hidrogen din perhidrol (apă oxigenată cu 30% peroxid de hidrogen) se aplică regula de trei simplă:

$$\begin{array}{r} 30 \ldots\ldots\ldots 100 \\ 3 \ldots\ldots\ldots x \\ \hline x = \frac{3 \times 100}{30} = 10 \end{array}$$

De unde rezultă că este necesar să se amestece 10 g perhidrol cu 90 g apă pentru a se obține apa oxigenată diluată de 3% peroxid de hidrogen.

Cînd se pune problema diluării cu o soluție de concentrație mai mică se folosește așa-numita regulă a amestecurilor. Se procedează în felul următor: cele două concentrații cunoscute se scriu în colțurile din stînga ale unui dreptunghi, la intersecția diagonalelor se scrie concentrația care trebuie obținută, iar în colțurile din dreapta se scriu diferențele dintre cele două cifre care reprezintă concentrațiile cunoscute și cifra concentrației care trebuie obținută. Scăderea se face pe diagonală, cantitățile cele mai mici scăzîndu-se din cele mai mari. Rezultatele obținute reprezintă cantitățile care trebuie luate din cele două soluții.

Astfel, dacă se cere să se prepare o soluție de acetat de amoniu oficinală, de concentrația de 15% din două soluții, una de 18% și alta de 14% acetat de amoniu:



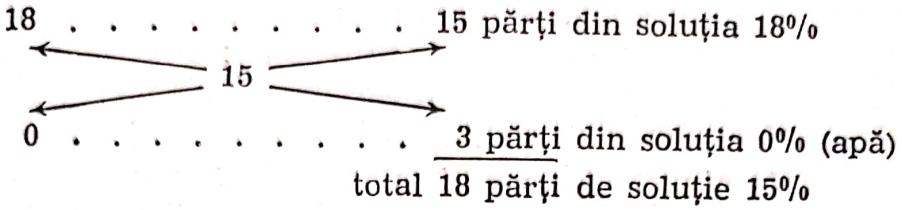
Rezultă că se vor lua 1 parte din soluția de 18% și 3 părți din soluția de 14% pentru a se obține 4 părți din soluția de concentrația 15%. Dacă se urmărește să se cunoască proporțiile pentru o anumită cantitate, de exemplu pentru 1 000 g se face calculul după regula de trei simplă:

$$\begin{array}{r} 4 \ldots\ldots\ldots 1 \\ 1\,000 \ldots\ldots\ldots x \\ \hline x = \frac{1\,000}{4} = 250 \end{array}$$

Deci se vor amesteca 250 g din soluția de 18% cu 750 g din soluția de 14%. Regula poate fi aplicată și pentru diluarea cu dizolvant pur.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se pune problema diluării cu un solvent pur, de exemplu: să se prepare o soluție de acetat de amoniu de 15% dintr-o soluție de 18% prin diluare cu apă distilată, se procedează la fel.



Se vor amesteca deci 15 părți din soluția de 18% cu 3 părți de apă pentru a se obține o soluție de 15%.

Alteori, în farmacie se pune problema diluării unei soluții de o anumită densitate cu o soluție mai puțin densă sau cu solventul pur. Diluarea soluțiilor la o anumită densitate se face după formula:

$$x = \frac{x d_2 (d_1 - d)}{d_1 (d - d_2)}$$

în care:

x este cantitatea de soluție diluată care se adaugă;
a — cantitatea de soluție care trebuie diluată;
d_1 — densitatea soluției care trebuie diluată;
d_2 — densitatea soluției cu care se diluează;
d — densitatea cerută.

Exemplu: să se dilueze 1 000 de părți soluție de acetotartrat de aluminiu de densitatea 1,070 cu apă pentru a se obține o soluție cu densitatea 1,060.

$$x = \frac{1\,000 \cdot 1\,(1{,}070 - 1{,}160)}{1{,}070\,(1{,}060 - 1)} = 155$$

Deci, se vor adăuga 155 ml de apă pentru a obține soluția de densitate cerută. În practică este necesar ca soluțiilor care au fost diluate după un astfel de calcul să li se verifice densitatea.

La prepararea soluțiilor survin două operații principale: dizolvarea propriu-zisă și îndepărtarea particulelor insolubile prin filtrare, decantare, centrifugare etc.

Dizolvarea

Obținerea unei soluții (dizolvarea) este operația prin care se dispersează omogen pînă la dimensiuni moleculare, una sau mai multe substanțe într-un solvent. Moleculele substanței care se di-

Scanned with OKEN Scanner

zolvă se desprind din masa solidă și difuzează printre moleculele solventului.

Nu există criterii absolute pentru alegerea celui mai bun dizolvant pentru o substanță. Unele reguli dau indicații prețioase în acest sens. Cele mai importante reguli sînt: regula înrudirii chimice care stabilește că o substanță se dizolvă în solvenții care au structură chimică asemănătoare, regula constantei dielectrice după care solventul trebuie să aibă o constantă dielectrică asemănătoare cu cea a solventului și regula polarității sau apolarității substanței și solventului care a fost menționată anterior.

Dizolvarea este influențată de o serie de factori cum sînt natura și structura chimică a solventului și a substanței de dizolvat, pH-ul, prezența altor substanțe etc. Viteza de dizolvare este exprimată de formula următoare:

$$\frac{dc}{dt} = KSD\,(C_s - C_t)$$

în care:

$\frac{dc}{dt}$ = viteza de dizolvare, mărirea concentrației în unitatea de timp;
K = constanta care depinde de condițiile experimentale (viteza de agitare, volumul de lichid, temperatura);
S = suprafața de contact dintre lichid și solid;
D = coeficientul de difuziune;
C_s = concentrația la saturare;
C_t = concentrația la un timp dat.

Rezultă că viteza de dizolvare este direct proporțională cu suprafața de contact dintre lichid și solid, cu coeficientul de difuziune care variază cu natura substanței, cu diferența dintre concentrația la saturare și concentrația la timpul t.

Viteza de dizolvare scade pe măsură ce concentrația se apropie de saturare cînd diferența $C_s - C_t$ se micșorează. Saturarea survine cînd $C_t = C_s$.

În practică se pot influența unii factori din formulă grăbind timpul de dizolvare. Astfel, suprafața de contact s poate fi mărită printr-o pulverizare mai avansată a substanței de dizolvat, stratul de difuziune din jurul particulelor solide poate fi micșorat prin agitare, valoarea concentrației la saturare și deci diferența $C_s - C_t$ se poate mări prin ridicarea temperaturii.

Dizolvarea poate fi ușurată cu ajutorul unor operații auxiliare, ca: încălzirea, răcirea, agitarea, suspendarea substanței la suprafața lichidului cu ajutorul unui intermediu etc.

Scanned with OKEN Scanner

Încălzirea înlesnește mult operația de dizolvare, deoarece solubilitatea majorității substanțelor solide crește cu temperatura. Prin încălzire, coeziunea dintre moleculele solidului scade, se accelerează mișcarea moleculelor acestuia și difuziunea lor printre moleculele dizolvantului.

Pentru substanțele și solvenții care nu suferă descompuneri la temperaturi mai înalte, încălzirea se face la diferite surse de căldură: becuri de gaz, reșouri elctrice etc., cînd amestecurile se încălzesc pînă la dizolvare. O încălzire uniformă, în care se poate urmări și dirija temperatura, se realizează cu ajutoarul băilor de aer, apă, glicerină, ulei, soluții de săruri.

Băile de apă se folosesc cînd temperatura dorită nu depășește 100°.

Băile de glicerină permit obținerea unor temperaturi de încălzire ridicate (pînă la 250°) dar prezintă inconvenientul că se produce descompunerea glicerinei în acroleină care are un miros neplăcut.

Băile de soluții apoase ale unor săruri permit obținerea unor temperaturi de încălzire mai ridicate decît 100°. Astfel, cîteva soluții saturate au puncte de fierbere după cum urmează: clorura de sodiu 108,6°, azotat de sodiu 121°, azotat de potasiu 115°, acetat de potasiu 169°, azotat de calciu 151°, clorura de calciu 179°.

Băile cu vapori de apă sub presiune permit obținerea unor temperaturi care pot fi menținute constante, evitîndu-se supraîncălzirea.

Sînt și unele substanțe care fac excepție, dizolvîndu-se mai ușor la rece (hidroxidul și glicerofosfatul de calciu etc.). Încălzirea este contraindicată pentru substanțele volatile sau termolabile.

Răcirea favorizează dizolvarea gazelor. Se realizează cu apă, gheață, amestecuri răcitoare sau în răcitoare cu gheață sau frigidere.

Agitarea contribuie la răspîndirea substanțelor solide în masa lichidului, la un contact mai intim între solid și lichid. În laborator, agitarea se face prin scuturarea vasului în care se face soluția sau prin amestecarea cu o baghetă de sticlă. Se pot folosi și agitatoare mobile, compuse dintr-un motoraș la care este fixată o vergea metalică terminată cu o elice. Agitatorul se fixează la marginea vasului în așa fel încît vergeaua să fie introdusă în lichid. În industrie se utilizează agitatoare cu brațe de diferite forme și mărimi, în funcție de natura și cantitatea amestecurilor cu care se lucrează. Operația de agitare este indispensabilă în industrie.

Dizolvarea per descensum sau metoda circulantă se realizează prin suspendarea substanței la suprafața lichidului într-un sac de

Scanned with OKEN Scanner

pînză sau tifon. Lichidul de la suprafață dizolvă substanța, devine mai dens și cade la fund, deplasînd solventul pur, care îi ia locul (fig. 36). Soluțiile de argint proteinic se prepară în farmacie după acest procedeu, presărînd substanța la suprafața apei fără să se agite.

Dizolvarea prin intermediu. Unele substanțe puțin solubile pot fi dizolvate mai ușor prin adăugarea unei alte substanțe care le mărește solubilitatea. Aceste substanțe, denumite intermedii, acționează fie mărind capacitatea de dizolvare a solventului (dizolvarea chininei prin intermediul uretanului, a cafeinei în prezența benzoatului de sodiu sau a acidului citric), fie prin formarea unor complecși mai solubili (dizolvarea glicerofosfatului de calciu în prezența acidului citric, sau a iodului în prezența iodurii de potasiu).

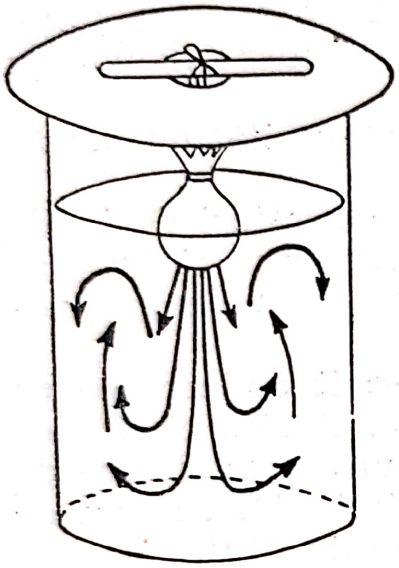


Fig. 36. — Dizolvarea „per descensum".

Modificarea pH-ului mediului. În funcție de adăugarea unui acid sau a unei baze se poate realiza acidularea sau alcalinizarea mediului, ceea ce poate favoriza dizolvarea după caz. Alcaloizii sînt solubili în mediu acid iar sărurile de alcaloizi aflate în soluție sînt deplasate în alcaloizi bază care precipită dacă pH-ul crește.

În schimb, fenolii, sulfamidele, derivații barbiturici acizi sînt solubili în mediu alcalin.

Toate intervențiile în vederea modificării pH-ului trebuie să țină seama în același timp și de stabilitatea soluțiilor.

DETERMINAREA pH-ULUI SOLUȚIILOR APOASE

Prin pH se înțelege logaritmul cu semn schimbat al activității ionilor de hidrogen dintr-o soluție apoasă.

Reacția (aciditatea sau alcalinitatea) soluției unei substanțe medicamentoase prezintă o importanță deosebită în:

— identificarea și determinarea purității substanțelor;

— la prelucrarea substanțelor medicamentoase în forme farmaceutice;

— evitarea incompatibilităților (condiționate de reacția mediului);

Scanned with OKEN Scanner

— asigurarea unei reacții optime a formelor medicamentoase potrivită condițiilor fiziologice ale organismului;

— asigurarea stabilității formelor medicamentoase.

Reacția unei soluții se bazează pe capacitatea solventului și a substanței dizolvate de a disocia în ioni de H^+ și OH^-.

Pentru a se forma ioni de H^+ într-o soluție trebuie să fie prezent un solvent care provoacă ionizarea substanței dizolvate și de asemenea să existe o substanță dizolvată care conține în moleculă atomi de hidrogen ionizați.

Apa ca solvent nu acționează numai prin ionizarea substanței dizolvate, ci ea însăși disociază în ioni H^+ și OH^-:

$$H_2O \rightleftarrows H^+ + OH^-$$

$$H_2O + H_2O \rightleftarrows H_3O + OH^-$$

Starea echivalenței concentrației de H și OH în apă pură este considerată neutră. O mărire a numărului H se poate obține numai prin adăugarea unui acid (cedarea de H^+); o mărire a OH^- se poate obține numai prin adăugarea de baze (cedarea de OH^-).

Valoarea pH-ului unei soluții dă indicații asupra neutralității, acidității sau alcalinității ei, după cum se vede în tabelul V.

Tabelul V

Valoarea pH-ului	Reacția soluției
Sub 2	Puternic acidă
2— 4	Acidă
4— 6,5	Slab acidă
6,5— 7,5	Neutră
7,5—10	Slab alcalină
10—12	Alcalină
peste 12	Puternic alcalină

Determinarea valorii pH-ului

Determinarea valorii pH-ului se poate face prin diferite metode, mai importante fiind metoda colorimetrică și cea potențiometrică.

Scanned with OKEN Scanner

METODA COLORIMETRICĂ

Acest procedeu se bazează pe comparaţia colorărilor care se obţin în lichidul de analizat şi în soluţii de comparaţie cu indicatori de culoare pentru acizi-baze.

Indicatorii de culoare sînt acizi sau baze slabe şi prezintă colorăţii diferite, după cum moleculele de indicatori sînt disociate sau nedisociate.

Proporţia părţii de indicator disociat şi nedisociat depinde de concentraţia ionilor de hidrogen.

Deoarece de această proporţie depinde şi culoarea indicatorului care apare în soluţie, din formarea culorii se pot trage concluzii în privinţa concentraţiei ionilor de hidrogen, respectiv valoarea pH-ului soluţiei de examinat.

Determinarea colorimetrică a pH-ului cu indicatori de hîrtie

Hîrtiile de indicator se folosesc pentru o orientare rapidă asupra reacţiei şi pentru determinarea valorilor aproximative de pH.

În acest scop se folosesc: hîrtie de Congo, hîrtie de turnesol, hîrtie de fenolftaleină, hîrtie de indicator universal.

Hîrtie de Congo: are zona de viraj la pH 3,0—5,2 (albastru-violet pînă la roşu-portocaliu). Se foloseşte la determinarea unei reacţii puternic acidă.

Hîrtie de turnesol: are regiunea de viraj la pH 5—8 (roşu-albastru). Se foloseşte la determinarea reacţiei acide, neutre şi alcaline:

— hîrtia roşie de turnesol se colorează în albastru în mediu alcalin;

— hîrtia albastră de turnesol se colorează în roşu în mediu acid.

Hîrtia roşie de turnesol sau cea albastră nu sînt modificate în mediu neutru.

Hîrtie de fenolftaleină: îmbibată cu soluţie de fenolftaleină are o regiune de viraj la pH 8,2—9,8 (incolor — roşu-violet). Se foloseşte la determinarea reacţiei alcaline.

Hîrtie de indicator universal. Pentru a se simplifica determinările de pH s-a preparat aşa-zisa hîrtie de indicator universal. Hîr-

Scanned with OKEN Scanner

tia este îmbibată cu indicator de culoare care cuprinde pH-ul în limite de la 1—10 și permite o determinare mai exactă a valorilor de pH cuprinse între 6—10.

Pe hîrtie indicator universal, umectată sau nu cu apă, se aduce o picătură din soluția de cercetat, iar colorația obținută se compară cu o scară de culori divizată în 0,5 unități de pH anexată.

Deoarece hîrtia de indicator reacționează mai încet decît soluțiile de indicator se recomandă ca determinările pH-ului să se facă după circa 10 minute.

Determinarea pH-ului cu o soluție de indicator

În afară de metoda descrisă mai sus se pot folosi indicatorii de culoare sub formă de soluție.

Determinarea constă în comparația vizuală a colorației soluției de cercetat la care s-a adăugat un indicator de culoare potrivit, cu colorațiile soluțiilor-tampon de comparație cu pH cunoscut, la care s-a adăugat același indicator și în aceeași concentrație.

Se determină mai întîi pH-ul aproximativ al soluției de cercetat cu ajutorul hîrtiei indicator universal. Se alege apoi prin tatonări indicatorul de culoare corespunzător și se prepară o serie de soluții-tampon de comparație (cîte 5 sau 10 ml fiecare), diferind între ele cu 0,2 unități de pH.

Seria de soluții-tampon se alege astfel încît pH-ul din mijlocul seriei să corespundă cu cel aproximativ.

Soluțiile se prepară cu apă distilată fiartă și răcită în eprubete incolore identice, care se așază în ordinea crescîndă a pH-ului. Într-o eprubetă identică se iau 5, respectiv 10 ml, din soluția de cercetat.

În fiecare eprubetă se adaugă aceeași cantitate (2—3 picături) din indicatorul corespunzător, se agită și se compară vizual, prin transparență pe fond alb și mat, colorațiile obținute. pH-ul soluției de cercetat este egal cu pH-ul soluției-tampon a cărei colorație coincide cu cea a soluției de cercetat.

Determinarea pH-ului prin această metodă se face cu o precizie de 0,2 unități.

Determinarea colorimetrică a pH-ului se poate face numai în soluții limpezi și incolore.

Determinarea potenţiometrică

După farmacopee determinarea potenţiometrică a pH-ului constă în măsurarea tensiunii electromotorie (t.e.m.) a unei pile formată din doi electrozi (un electrod indicator, sensibil la activitatea ionilor de hidrogen şi un electrod de referinţă, cu potenţial constant) cufundată în soluţia al cărui pH trebuie determinat.

Ca electrod indicator se foloseşte indicatorul de sticlă, cel obişnuit fiind utilizabil în intervalul de pH 1—11.

Ca electrod de referinţă se foloseşte electrodul de calomel saturat sau electrodul de argint-clorură de argint.

Pentru determinarea potenţiometrică a pH-ului se folosesc aparate speciale — pH-metre — cu o sensibilitate de cel puţin $\pm 0{,}05$ unităţi de pH.

Etalonarea pH-metrelor se face conform instrucţiunilor de funcţionare, folosind soluţii-tampon cu pH cît mai apropiat de cel al soluţiei sau soluţiilor de cercetat.

Determinarea potenţiometrică a pH-ului se poate face atît în soluţii apoase incolore, limpezi, cît şi în soluţii tulburi sau gelificate.

Farmacopeea menţionează că în cazul în care în monografie nu se specifică altfel, determinarea pH-ului se va face potenţiometric.

REGULI PRACTICE PENTRU PREPARAREA SOLUŢIILOR

Substanţele active trebuie să îndeplinească condiţiile de calitate înscrise în farmacopee. Dintre caracteristicile substanţelor cea mai importantă pentru prepararea soluţiilor este solubilitatea.

În farmacie se prescriu şi se prepară soluţii a căror concentraţie depinde de necesităţi de ordin tehnic şi de ordin terapeutic. Cînd substanţa medicamentoasă este solubilă şi nu este prescrisă în cantitate prea mare, soluţia se poate prepara destul de simplu prin aducerea substanţei într-o porţiune de vehicul care se găseşte într-un vas gradat sau chiar în vasul de expediţie în prealabil tarat. Amestecarea se face cu o baghetă sau prin agitarea flaconului, apoi se adaugă restul de lichid pentru a se ajunge la volumul sau la greutatea cerută. De obicei soluţiile de uz intern şi cele de uz extern se prescriu şi se prepară la greutate.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd substanţa se prezintă sub formă de pudră fină este avantajos ca să se tritureze mai întîi cu o mică cantitate de solvent. Substanţele sub formă cristalizată se dizolvă mai uşor decît cele pulverizate fin, deoarece microcristalele se dizolvă mai rapid pe cînd pulberea fină are tendinţa de a pluti. La unele substanţe se poate ajunge prin triturare cu apă la o masă vîscoasă (protargolul).

Dacă substanţa este mai greu solubilă este indicat să fie triturată la mojar cu porţiuni de solvent adăugate treptat pînă cînd toată substanţa este adusă în soluţie. Cînd este necesar se poate folosi apa caldă sau fierbinte (de exemplu: alaun, aminofenazonă, borax, acid boric).

Şi în cazul clorhidratului de papaverină, deşi acesta este solubil în 40 părţi apă, dizolvarea se face în timp şi la cald.

În anumite cazuri prin dizolvarea cu ajutorul căldurii se poate obţine o soluţie suprasaturată care poate fi menţinută ca atare şi la temperatura camerii. Accelerarea dizolvării prin căldură poate fi exemplificată la prepararea soluţiei de acid boric, a soluţiei de aminofenazonă.

Folosirea căldurii poate fi uneori dezavantajoasă. Astfel, solventul se poate altera (apele aromatice) sau volatiliza (alcoolul, soluţii alcoolice, uleiurile volatile). De asemenea unele substanţe pot fi descompuse prin căldură: bicarbonatul de sodiu care trece în carbonat cu degajare de bioxid de carbon, acidul ascorbic, vitaminele din grupul B, cloralhidratul, acidul acetilsalicilic etc.

La prepararea soluţiilor în farmacie trebuie să se ţină seama de caracteristicile fizico-chimice ale componentelor.

Unele substanţe care conţin apă de cristalizare pot pierde în timpul păstrării o parte din această apă. Acest fapt poate constitui o sursă de erori prin adăugarea într-o soluţie a unui exces (exemplu: sulfatul de aluminiu care cristalizează cu 18 molecule de apă, poate pierde parţial din apa de cristalizare, iar folosirea sa la prepararea soluţiei de acetotartrat de aluminiu duce la un preparat care gelifică imediat).

Pentru soluţiile apoase se foloseşte numai apă distilată.

Prin apă distilată proaspăt fiartă şi răcită se înţelege apa distilată fiartă 3—5 minute, răcită la temperatura normală şi folosită imediat.

Substanţele toxice sau puternic active se adaugă sub formă de soluţii titrate.

În cazul substanţelor greu solubile, dizolvarea prin intermediu se face numai dacă există siguranţa că acţiunea terapeutică nu este schimbată.

Scanned with OKEN Scanner

După farmacopee lichidele se prepară în greutate cu excepția soluțiilor injectabile. Totuși unele soluții apoase se prepară în volume, folosind vase gradate (cilindri gradați, pipete gradate, biurete). Nu se admite folosirea sticlelor pentru măsurarea volumelor. Se va utiliza vasul cel mai mic corespunzător volumului dat.

Măsurătorile trebuie să se facă la temperatura la care au fost gradate vasele respective (15—20°). Lichidele care au o temperatură diferită de cea normală se pot măsura cu aceleași vase urmînd să se facă corecția de volum.

Dacă la executarea unei prescripții medicale se cere completarea cu lichid la un anumit volum, operația se face într-un vas gradat. Este recomandabil să se completeze volumul în sticlele medicinale deoarece acestea sînt de obicei mai mari decît volumul indicat.

Măsurarea în picături

Medicamentele puternic active care se administrează în doze mici și sub formă de soluție se măsoară în picături. Prin scurgerea în condiții determinate a unui lichid se obțin picături de aceeași mărime și greutate.

Formarea picăturilor depinde de o serie de factori: tensiunea superficială, mărimea suprafeței de picurat, natura suprafeței de picurare, viteza de picurare, temperatura și vîscozitatea lichidului, poziția picurătorului. Acești factori determină și greutatea picăturilor.

Tensiunea superficială determină greutatea picăturii. La picurare tensiunea superficială dezvoltă o forță care trebuie învinsă de greutatea picăturii. Cu cît tensiunea superficială a unui lichid este mai mare, cu atît mai mare va fi greutatea picăturii.

Tensiunea superficială a aceluiași lichid se modifică dependent de suprafața de desprindere a picăturilor. Măsurarea în picături se face cu un tub de sticlă îngustat la unul din capete iar la celălalt capăt prevăzut cu o pompiță de cauciuc. Picătoarele folosite în farmacie sînt standardizate. Construcția acestora trebuie să respecte anumite dimensiuni ale diametrelor interioare și exterioare ale tubului de picurare.

Viteza de picurare joacă de asemenea un rol important în formarea picăturii, de aceea măsurarea se face prin căderea liberă a picăturilor care se desprind datorită greutății lor proprii fără să fie împinsă de o altă forță. Dacă picurarea este forțată se obțin pică-

Scanned with OKEN Scanner

turi mai mici deoarece acestea nu au timpul să se formeze complet. În același timp se produc și curenți hidrodinamici care contribuie și ei la modificarea greutății picăturii.

Temperatura lichidului influențează indirect greutatea picăturii datorită faptului că o dată cu modificarea temperaturii se schimbă și tensiunea superficială. La temperaturi mai ridicate greutatea picăturilor scade.

Viscozitatea lichidului dă modificări destul de mici a greutății picăturilor. Soluțiile apoase sau alcoolice de substanțe obișnuite prezintă practic aceeași greutate a picăturilor ca și apa sau alcoolul deoarece tensiunea superficială nu se modifică apreciabil. Substanțele tensioactive dizolvate în apă modifică tensiunea superficială a apei micșorînd-o; exemplu: soluțiile de săpun.

În tabelul VI este dat numărul de picături pe gram pentru unele medicamente lichide uzuale.

După farmacopee măsurarea picăturilor se face cu *picurătorul normal* care are diametrul interior al tubului de scurgere de 0,6 mm și diametrul exterior de 3 mm (fig. 37). Cu picurătorul normal prin scurgere liberă 20 de picături de apă distilată la temperatura de 20° cîntăresc 1 g ($\pm$0,005 g).

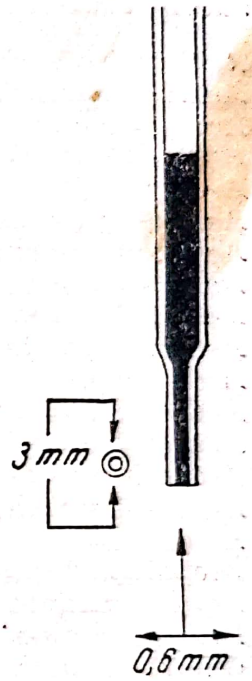


Fig. 37. — Picurător normal.

Picurătorul sau instilatorul (*in stilla* = în picătură, a vărsa un lichid picătură cu picătură) se folosește și la administrarea unor medicamente lichide. Dacă în farmacie nu există picurător normal se folosesc picurătoare care se etalonează pe baza determinării numărului de picături care corespund la 1 g apă distilată.

Picăturile se măsoară prin scurgerea liberă a lichidului. Înălțimea de umplere a lichidului trebuie să fie de 2—4 cm. Se recomandă ca picurătorul normal să se păstreze cu grijă, evitînd lovirea capătului de scurgere. Picurătorul se curăță prin spălare cu apă și se usucă. Suprafața de picurare trebuie să fie perfect curată. Astfel urmele de grăsime împiedică umezirea uniformă a suprafeței de picurare în cazul apei și a lichidelor hidrofile și de aceea vor rezulta picături mai mici.

Folosirea altor mijloace pentru picurare cu sticla picurătoare, prin scoaterea incompletă a dopului, prin prelingerea pe dopul de sticlă, duce la erori mari (între 50—250%). De aceea nu este recomandabil să se folosească pentru măsurarea în picături decît picurătorul normal așa cum prevede farmacopeea.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI

Numărul de picături pe gram (la 20°) pentru unele medicamente lichide

Denumirea	Numărul de picături pe gram
Acidum hydrochloricum	20
Acidum hydrochloricum dilutum	19
Acidum lacticum	36
Acidum phosphoricum	19
Aether	90
Aeteroleum anisi	41
Aetheroleum cinnamomi	40
Aetheroleum citri	52
Aetheroleum eucalypti	53
Aetheroleum foeniculi	47
Aetheroleum lavandulae	53
Aetheroleum menthae	52
Aetheroleum pini	53
Aetheroleum therebinthinae	55
Aetheroleum thymi	50
Alcoholum	63
Alcholum dilutum	56
Aqua destillata	20
Bromoformium	41
Chloroformium	55
Extractum secalis cornuti fluidum	40
Glycerolum	25
Methylii salicylas	38
Solutio adrenalini	20
Solutio aetheris spirituosa	68
Solutio ammonii acetatis	27
Solutio ammonii chloridi anisata	50
Solutio digitoxini	50
Solutio iodi spirituosa	55
Tinctura aconiti	60
Tinctura anticholerina	56
Tinctura belladonae	57
Tinctura digitalis	57
Tinctura ipecacuanhae	58
Tinctura opii	56
Tinctura strychni	57
Tinctura valerianae	57
Tinctura valerianae aetherea	67

Specialităţile care se administrează sub formă de picături sînt prevăzute cu diverse sisteme de picurare (tuburi de sticlă sau de material plastic independente sau atașate de dop). Aceste picurătoare sînt calibrate de fabricant în funcţie de posologia indicată.

Scanned with OKEN Scanner

Măsurarea medicamentelor în timpul administrării

Măsurarea medicamentelor lichide se poate face și cu unele măsuri aproximative întrebuințînd lingura, linguriţa etc. Această practică empirică se utilizează în timpul administrării medicamentului de către bolnav care nu are la dispoziţie instrumente de măsură. Au fost stabilite greutăţile aproximative corespunzătoare și anume:

— o linguriţă conţine 5 g apă, 6,50 g sirop, 4,50 g ulei;
— o lingură desert conţine 10 g apă, 13 g sirop, 9 g ulei;
— o lingură conţine 15 g apă, 20 g sirop, 13,30 g ulei.

Alte măsuri aproximative se fac cu paharul de apă care conţine cca 200 cc, paharul de vin care are 100 cc, paharul de lichior 30 cc, ceașca de cafea 50 cc, ceașca de ceai 150 cc.

Soluţii stoc

La prepararea soluţiilor se pot folosi soluţii de bază denumite și soluţii stoc sau soluţii de rezervă. Acestea nu se folosesc de obicei pentru a fi eliberate și administrate ca atare și au importanţă din punct de vedere tehnic. Cu ajutorul lor se pot prepara mai expeditiv o serie de prescripţii. Se obișnuiește să se prepare soluţii de bază din substanţe care nu sînt stabile în condiţiile de păstrare obișnuite.

Astfel, o serie de substanţe sînt higroscopice absorbind cu ușurinţă apa din atmosferă, se lichefiază (bromura de calciu, clorura de calciu, clorura de zinc).

Bromura de calciu este delicvescentă, se lichefiază ușor, de aceea în farmacie se poate prepara o soluţie de bromură de calciu 50% (F.R. IX).

Clorura de calciu este foarte delicvescentă și de aceea este necesar să se prepare chiar la desfacerea flaconului o soluţie 50%, așa cum prevede și F.R. IX. La fel clorura ferică fiind higroscopică, se poate prepara sub formă de soluţie 50%.

Bromura de sodiu fiind higroscopică poate fi folosită prin prepararea unei soluţii 33%.

Clorura de zinc fiind o substanţă foarte higroscopică se lichefiază în timpul păstrării și de aceea în farmacie se poate folosi o soluţie de clorură de zinc 50%.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori este convenabil ca unele substanţe care se prescriu frecvent în soluţii compuse să se găsească sub formă de soluţii stoc de anumite concentraţii. Astfel se pot folosi clorura de amoniu 1 : 4, sulfatul de magneziu 1 : 2, bromura de potasiu 1 : 2, acetatul de potasiu 1 : 2, piramidon 1 : 20. La fel o serie de substanţe cu miros şi cu gust dezagreabil, ca valerianatul de amoniu, sau săruri ce se dizolvă mai încet (biclorura de mercur) pot fi preparate ca soluţii de rezervă.

Eliberarea şi conservarea

Toate medicamentele lichide trebuie expediate sub formă de soluţii clare. Cînd survine vreun precipitat, datorită unor incompatibilităţi, se va căuta să se înlăture acest inconvenient printr-un artificiu de tehnică. Soluţiile trebuie totdeauna filtrate.

Prin păstrare, dependent de natura componentelor, pot apare modificări cum ar fi schimbarea culorii, gustului, mirosului, tulburarea soluţiei sau precipitate etc. Agenţii atmosferici, aerul, diferenţele de temperatură, lumina sînt factori care influenţează în timp compoziţia soluţiilor. Preparatele care au aspectul modificat nu se mai folosesc.

Conservarea soluţiilor trebuie să se facă cu grijă în vase mici, ferite de lumină, dacă este cazul şi la răcoare. Soluţiile magistrale se păstrează de obicei un timp limitat, unele din ele trebuind să fie consumate în 2—3 zile de la preparare.

Exemple de soluţii apoase

În continuare sînt prezentate, în ordine alfabetică, soluţiile apoase care se elaborează curent în farmacii după formule din F.R. IX, F.R. VIII şi după fişe tehnice ale I.C.S.M.C.F.

Soluţie de acetat de amoniu (Solutio ammonii acetis 15%)

Spiritus Mindereri. Conţine 93—107% acetat de amoniu faţă de cantitatea prescrisă.

Solutio ammonii hydroxidi diluta	50 g
Acidum aceticum dilutum	58 g
Aqua	*q.s.* F.R. IX

Amoniacul se amestecă cu acid acetic diluat şi soluţia se încălzeşte la fierbere. După răcire soluţia se neutralizează cu amoniac

Scanned with OKEN Scanner

pînă la reacţia neutră la turnesol. Se completează cu apă la densitatea de 1,030—0,032 şi se filtrează. În timp, şi mai ales în contact cu aerul, soluţia pierde din amoniac şi devine acidă. În acest caz se procedează la o nouă neutralizare cu amoniac.

Soluţie limpede cu miros slab de acid acetic şi gust sărat. Soluţia are reacţie neutră.

Se păstrează în vase bine închise. Prin păstrare soluţia de acetat de amoniu devine acidă şi trebuie neutralizată cu amoniac. Soluţia de acetat de amoniu se mai poate prepara din 15 g acetat de amoniu prin dizolvare în apă şi neutralizare la turnesol cu amoniac.

Se foloseşte ca antispasmodic, diaforetic şi diuretic; se prescrie mai ales în infuzii şi decocturi împreună cu alte substanţe medicamentoase în afecţiuni ale aparatului respirator: bronşite acute şi subacute, pneumonie.

Soluţie de acetat bazic de plumb (Solutio plumbi subacetici)

Plumbum oxydatum	10 g	
Plumbum aceticum	30 g	
Aqua	q.s.	F.R.VIII

Acetatul şi oxidul de plumb se triturează cu 100 ml apă şi se încălzeşte pe baia de apă, pînă la dispariţia coloraţiei galbene a oxidului de plumb. Se adaugă 900 ml apă proaspăt fiartă şi răcită şi se continuă încălzirea pe baia de apă pînă la dizolvarea aproape completă. Se lasă în repaus 2—3 zile în vase bine închise, apoi se filtrează, acoperind pîlnia şi se completează cu apă proaspăt fiartă şi răcită la densitatea 1,225—1,235. În timpul preparării se evită contactul cu aerul deoarece datorită carbonatării se depune carbonatul de plumb.

Soluţie limpede, incoloră, cu gust dulceag, apoi astringent şi cu reacţie slab alcalină.

Decongestiv este indicată în tratamentul unor afecţiuni inflamatorii ale pielii.

Se administrează sub formă de comprese; intră în compoziţia unor unguente.

Se conservă în sticle pline bine închise.

Din această soluţie se prepară soluţia diluată de acetat bazic de plumb sau apa de plumb (20‰). Dacă această soluţie se prepară cu apă comună, parte din plumb formează săruri insolubile şi precipită, soluţia fiind tulbure. Farmacopeea recomandă folosirea de apă distilată pentru a avea conţinutul în acetat de plumb cerut; fără prescripţie medicală se eliberează numai soluţia diluată. În FR. IX nu mai figurează.

Scanned with OKEN Scanner

Soluție de acetotartrat de aluminiu (Solutio aluminii acetico-tartarici)

Conține 95—105% aluminiu față de cantitatea corespunzătoare conținutului în acetotartrat de aluminiu (1,37 g Al).

Aluminii sulfas	30	g
Acidum aceticum dilutum	36,5	g
Calcii carbonas	13,54	g
Aqua	q.s.	
Acidum tartaricum	q.s.	F.R. IX

Sulfatul de aluminiu se dizolvă la rece în 100 g apă și se filtrează. În soluție se adaugă acidul acetic diluat și apoi carbonatul de calciu suspendat în 20 g apă adăugat treptat și sub agitare. Se lasă în repaus la temperatura camerii timp de 24 ore agitînd din cînd în cînd pînă la încetarea degajării de bioxid de carbon (la fiecare 100 g filtrat se adaugă 3,50 g acid tartric) și dacă este cazul se aduce cu apă la densitatea de 1,055—1,060.

Prepararea soluției se face în două faze. În prima fază se formează acetat bazic de aluminiu, după care în faza a doua, în prezența acidului tartric, se obține soluția de acetotartrat de aluminiu.

Soluție limpede, incoloră sau slab colorată în galben-verzui, cu miros de acid acetic, cu gust acru astringent, cu reacție acidă (pH 3,0—4,0).

Această soluție se eliberează și atunci cînd se prescrie „Solutio aluminii acetici“ sau „Liquor Burowi“. Se păstrează în vase bine închise, la loc răcoros.

Se folosește în concentrații de 5% ca antiseptic moderat astringent, sub formă de comprese sau spălături, indicat în pansamentul ulcerelor varicoase, gargarisme, spălături nazale diluat (1/2).

Soluție de acid boric (Solutio acidi borici)

Acidum boricum		3	g
Aqua destillata	*q.s. ad*	100	g F.R. VIII

Se dizolvă în apă la fierbere acidul boric și după răcire se completează soluția obținută la volum și se filtrează prin hîrtie de filtru.

Acidul boric cristalizat este preferat fiind mai pur și mai solubil decît cel sub formă de pulbere sau paiete.

În concentrație de peste 3% acidul boric poate recristaliza din soluție la răcire. O asemenea soluție nu se utilizează. O dată cu dizolvarea acidului boric prin fierberea soluției se realizează și o sterilizare a acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţia de acid boric este limpede, incoloră şi are reacţie slab acidă.

Deşi acidul boric are o acţiune antiseptică, soluţia lui este invadată de unele microorganisme care pot să se dezvolte în prezenţa acestei substanţe. Din acest motiv soluţia de acid boric se prepară în cantităţi mici şi se păstrează în sticle astupate etanş cu dop de sticlă.

Cînd soluţia de acid boric se foloseşte pentru spălături oculare, se recomandă eliberarea unei soluţii proaspăt preparată în condiţii aseptice sau sterilizată prin fierbere. Pentru astfel de tratamente oftalmice se prepară o soluţie din: acid boric 1,9 g, soluţie de borat de fenilmercur 2 g, apă la 100 g. Această soluţie este izoosmotică cu lichidul lacrimal şi are pH 5.

Acidul boric a fost socotit ca avînd o acţiune bactericidă şi bacteriostatică, dar s-a dovedit că efectul antiseptic este foarte moderat şi totdeauna lent. În ultima vreme s-a pus în evidenţă acţiunea toxică a acidului boric. Resorbţia acidului boric are loc şi prin administrare externă mai ales aplicat sub formă de soluţii pe piele după răniri sau arsuri sau pe mucoase. Administrarea repetată poate da fenomene toxice datorită acumulării. De aceea, atît soluţia de acid boric cît şi alte preparate care conţin acid boric sau borax, deşi mult răspîndite, trebuie administrate cu prudenţă, în special la sugari. Aceste considerente au făcut ca acidul boric ca şi soluţiile de acid boric să nu mai figureze în ediţia a IX-a a farmacopeei.

Soluţie de acid clorhidric diluat (Acidum hydrochloricum dilutum)

Acidum hydrochloricum		23 ml
Aqua destillata	*ad*	100 ml F.R. IX

Acidul clorhidric diluat este o soluţie apoasă care conţine 9,5 g—10,5 g% HCl.

Se amestecă în orice proporţie cu apă şi alcool, dînd soluţii cu reacţie acidă.

Se păstrează în flacoane bine închise.

Cînd se prescrie „acid clorhidric“ fără să fie indicată concentraţia sau „acid clorhidric oficinal“ se va folosi *Acidum hydrochloricum dilutum.*

Este un eupeptic, excitant sau substituent al secreţiei acide a stomacului, indicat în hipoclorhidrie gastrică asociat cu pepsină. Se administrează cîte 10—20 picături înainte sau după mese.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie de acid fosforic diluat (Acidum phosphoricum dilutum)

Acidum phosphoricum	20 g	
Aqua destillata	80 g	F.R.IX

Acidul fosforic diluat este o soluţie apoasă care conţine 9,5—10,5% H_3PO_4.

Lichid limpede, incolor, fără miros, cu gust acru. Se amestecă în orice proporţie cu apă şi alcool, dînd soluţii cu reacţie acidă.

Este tonifiant al celulei nervoase şi excitosecretor gastric indicat în oboseală, epuizare nervoasă, hipoclorhidrie sub formă de picături sau poţiuni. Se prescrie şi în loţiuni cosmetice.

Soluţie de adrenalină 0,1% (Solutio adrenalini 0,1%)

Conţine 90—110% adrenalină faţă de cantitatea prescrisă.

Adrenalinum	0,10	g	
Natrii chloridum	0,80	g	
Acidum hydrochloricum N	1	ml	
Natrii pyrosulfis	0,08	g	
Chlorobutanolum	0,50	g	
Aqua q.s. ad	100	g	F.R.IX

Se dizolvă adrenalina într-un amestec de 1 ml acid clorhidric N şi 10 ml apă proaspăt fiartă şi răcită, se adaugă clorura de sodiu, pirosulfitul de sodiu şi clorobutanolul dizolvate în 80 ml de apă; se completează cu apă la 100 g şi se filtrează.

Acidul clorhidric are rolul de a transforma adrenalina bază în clorhidrat de adrenalină solubil în apă. Acidul clorhidric luat în lucru este în exces. Acest surplus de acid clorhidric creează un pH acid care este necesar menţinerii stabilităţii soluţiei de adrenalină.

În soluţie şi mai ales în mediu alcalin, adrenalina se oxidează şi trece în chinonadrenalină, adrenocrom şi leucoadrenocrom. Oxigenul din aer sau din apă favorizează aceste reacţii de descompunere.

Apa distilată se foloseşte proaspăt fiartă şi răcită, tocmai pentru a îndepărta oxigenul dizolvat în ea. Pirosulfitul de sodiu joacă rolul de stabilizant. În prezenţa excesului de acid clorhidric din soluţie pirosulfitul de sodiu trece în acid sulfuros care are acţiune antioxidantă. Clorura de sodiu are rolul de izotonizant, iar clorobutanolul prin proprietăţile sale bactericide joacă rolul de conservant.

Soluţie de aldehidă formică (Solutio formaldehydi 40%)

Formol. Conţine 90—110% HCHO (Gr. mol. 30,03) faţă de cantitatea prescrisă (F.R.IX).

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie transparentă, incoloră, cu miros caracteristic înţepător. La temperaturi joase separă un sediment alb de paraformaldehidă.

Formolul se amestecă în orice proporţie cu apă şi alcool dînd soluţii cu reacţie neutră sau slab acidă. D=1,081—1,096.

Pentru stabilizarea soluţiei se recomandă să se adauge 10% (g/g) metanol.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină, la temperaturi care să nu scadă sub +10° *(Separandum).*

Soluţie de amoniac diluată (Solutio ammonii hydroxydi diluta)

După F.R.IX amoniacul diluat conţine 9,5—10,5% amoniac gaz (NH_3, Gr. mol. 17,03).

Soluţie limpede, incoloră, caustică, cu miros caracteristic înţepător, sufocant. La aer şi prin încălzire pierde amoniac gaz. D=0,959—0,955.

Se amestecă în orice proporţie cu apă şi alcool.

Se conservă în flacoane bine închise.

Soluţie de bromură de calciu 50% (Solutio calcii bromidi 50%)

Calcii bromidum	50 g
Aqua destillata	50 g

Sedativ şi hipnotic, este indicat în stări de agitaţie, insomnie, vărsături.

Se administrează în poţiuni asociat cu alte medicamente.

Trebuie să corespundă condiţiilor de calitate din fişa I.C.S.M.C.F.

Soluţie de cloroform 0,5% (Solutio chloroformii 0,5%)

Apă cloroformată. După F.R.IX apa cloroformată se prepară în felul următor: cloroformul se agită puternic cu 10 g apă, apoi se adaugă restul de apă, continuînd agitarea pînă la dizolvarea completă a cloroformului şi se filtrează.

Cloroformul are densitatea mai mare decît a apei: 1,473—1,478 şi astfel picăturile de cloroform cad cu uşurinţă la fundul vasului. De aceea se recomandă agitarea cu a zecea parte din solvent care are drept scop dispersarea lui, mărind astfel suprafaţa de contact cu apa, ceea ce uşurează dizolvarea la adăugarea restului de apă.

Scanned with OKEN Scanner

Soluție de clorură de calciu 50% (Solutio calcii chloridi 50%)

Calcii chloridum	50 g	
Aqua q.s. ad	100 g	F.R.IX

Clorura de calciu se dizolvă în 40 g apă, se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

Clorura de calciu este o substanță foarte delicvescentă; peste 30° se dizolvă în apa de cristalizare. De aceea, F.R.IX a introdus această monografie care reprezintă o soluție de rezervă.

Se folosește la prepararea diferitelor soluții magistrale, luîndu-se în lucru o cantitate dublă de soluție de clorură de calciu față de cantitatea de substanță prescrisă.

Soluție limpede, incoloră, cu gust sărat și amar, fără miros.

Se conservă în flacoane bine închise.

Soluție de clorură ferică 50% (Solutio ferri chloridi 50%)

Ferrum chloratum	50 g	
Aqua destillata	49 g	
Acidum hydrochloricum dilutum	1 g	F.R.IX

Astringent, coagulant și hemostatic local, indicat în sîngerări netraumatice, epistaxis, hemoroizi, ulcere varicoase.

Se administrează sub formă de tamponări ușoare, badijonări, loțiuni.

Soluție de colofoniu 45% (Solutio colophonii 45%)

Conține 95—105% colofoniu față de cantitatea prescrisă.

Colophonium	45 g	
Alcoholum	37 g	
Benzenum	17 g	
Oleum Helianthi	1 g	F.R.IX

Se pulverizează colofoniul și se dizolvă în amestecul de alcool și benzen. Se adaugă uleiul de floarea-soarelui, se lasă în repaus 24 ore și se filtrează.

Soluție de fenol compusă (Solutio phenoli composita)

Fenosalil	
Phenolum	65 g
Alcohol aetylicus	10 g
Acidum lacticum	15 g

Scanned with OKEN Scanner

Acidum salicylicum	5 g	
Oleum Eucalypti	4 g	
Mentholum	1 g	F.R.VIII

Fenolul se lichefiază pe baia de apă, se amestecă cu alcool, acid lactic și acid salicilic, agitînd pînă la dizolvare. După răcire se adaugă mentolul și uleiul de eucalipt. Soluția se lasă în repaus 24 de ore și dacă este nevoie se filtrează.

Este un lichid limpede, de culoare roză, cu miros de fenol și mentol, parțial solubil în apă, solubil în alcool.

Se păstrează în sticle colorate, bine închise și la *Separandum.*

Se folosește extern ca antiseptic pentru gargară diluată cu multă apă (15—20 de picături la un pahar cu apă).

În F.R.IX nu mai figurează.

Soluție de hidroxid de calciu 0,15% (Solutio calcii hydroxydi 0,15%)

Apă de var		
Calcii oxydum	2 g	
Aqua	*q.s.*	F.R. IX

Oxidul de calciu se umectează cu aproximativ 5 g apă, se adaugă treptat 100 ml apă; se trece suspensia într-un flacon de 100 ml, se agită din cînd în cînd și după un repaus de cîteva ore, lichidul limpede se decantează și se înlătură. Reziduul se amestecă din nou cu 100 g apă, se închide bine flaconul și se agită de mai multe ori, apoi se lasă în repaus. După sedimentare cu soluția limpede se fac reacțiile de puritate prevăzute pentru cloruri, sulfați, metale grele, fier. În cazul cînd reacțiile sînt pozitive se repetă operația de mai sus pînă cînd devin negative. Soluția obținută se menține pe reziduu. În momentul întrebuințării se decantează și se filtrează prin vată. Spălarea repetată se face pentru a se înlătura anumite săruri solubile

Este o soluție limpede, incoloră, inodoră, cu reacție alcalină. La aer sau prin încălzire, se tulbură deoarece se carbonatează și precipită carbonatul de calciu. Se păstrează în sticle bine închise, pline, ferite de acțiunea aerului.

Se recomandă să se păstreze la temperaturi care să nu depășească 25°C deoarece solubilitatea hidroxidului de calciu scade pe măsură ce temperatura crește. Gîtul și dopul sticlei pe care se depune carbonat de calciu se poate curăța cu acid clorhidric diluat.

Se întrebuințează în hiperaciditate gastrică și ca antidiareic. Se prescrie și în preparate de uz extern ca topic.

Scanned with OKEN Scanner

Face parte din formula linimentului oleo-calcar.

Datorită alcalinității poate da naștere la o serie de incompatibilități la asociere cu alte componente.

Soluție iod-iodurat forte (Solutio iodo-ioduratum forte)

Soluție Lugol	
Iodum	5 g
Kalium iodatum	10 g
Aqua destillata	85 g

Antitiroidian, antisclerozant, caustic, antiseptic și micostatic cu acțiune topică, indicat în ateroscleroză, unele afecțiuni tiroidiene, dermatomicoze.

Se administrează intern sub formă de picături; extern tamponări.

Trebuie să corespundă condițiilor de calitate din fișa I.C.S.M.C.F.

Soluție de lactat de etacridină (Solutio aethacridini lactici 1‰)

Rivanol	
Rivanolum	0,1 g
Aqua destillata	99,9 g

Antiseptic, micostatic și bactericid, neiritant și netoxic, indicat în piodermite, eczeme infectate, stomatite și dermatite micotice.

Se administrează sub formă de comprese umede, gargarisme, spălături.

Trebuie să corespundă condițiilor de calitate din fișa I.C.S.M.C.F.

Soluție de metarsenit de potasiu (Solutio kalii arsenicosi)

Licoare Fowler		
Anhydridum arsenicosum	1 g	
Kalium bicarbonicum	1 g	
Spiritus camphoratus	1 g	
Alcohol aethylicus	9 g	
Acidum hydrochloricum dilutum	q.s.	
Aqua q.s.ad	100 g	F.R. VIII

Anhidrida arsenioasă și bicarbonatul de potasiu se dizolvă la cald într-un balon în 2 ml apă. Se adaugă 60 ml apă și acid clorhidric diluat pînă la neutralizare. După răcire se adaugă alcoolul și alcool camforat, se completează cu apă la 100 ml și se filtrează. Anhidrida arsenioasă se dizolvă în soluție alcalină concentrată. Excesul de car-

Scanned with OKEN Scanner

bonat de potasiu se neutralizează cu acid clorhidric pentru ca soluţia să nu ducă la inconveniente cînd este asociată cu alte medicamente. Alcoolul se adaugă pentru conservare, iar alcoolul camforat pentru a da soluţiei un miros caracteristic care să ajute la recunoaşterea ei.

Este un lichid limpede, incolor, cu miros de camfor şi reacţie neutră.

În această soluţie se pot dezvolta microorganisme.

Se păstrează în sticle bine astupate şi la *Venena.*

Conţine 1 g% anhidridă arsenioasă.

Se prescrie ca stimulent al nutriţiei în anemii, de obicei asociată cu alte componente. Prescrierea acestei soluţii se face destul de rar.

În F.R.IX nu mai este oficinală.

Soluţie de peroxid de hidrogen concentrată (Solutio hydrogenii peroxydi concentrata)

După F.R.IX soluţia concentrată de peroxid de hidrogen este o soluţie apoasă, stabilizată, care conţine 28,5—32% peroxid de hidrogen (H_2O_2, Gr. mol. 34,02).

Prin descompunere totală 1 ml soluţie degajează aproximativ 100 ml oxigen (apă oxigenată de 100 volume).

Soluţie limpede, incoloră, caustică, cu miros slab caracteristic. La aer, lumină şi căldură se descompune. Se amestecă în orice proporţie cu apa.

Se conservă la *Separandum,* în flacoane bine închise, ferit de căldură şi lumină.

Cînd se prescrie apă oxigenată fără altă specificaţie se va elibera *Solutio hydrogenii peroxydi diluta.*

Se foloseşte la prepararea soluţiei diluate.

Soluţie de peroxid de hidrogen diluată (Solutio hydrogenii peroxydi diluta)

Apă oxigenată. După F.R.IX soluţia diluată de peroxid de hidrogen conţine 2,85—3,2% peroxid de hidrogen (H_2O_2, Gr. mol. 34,02).

Perhidrolul se amestecă cu precauţie cu apa; la agitare puternică soluţia se descompune.

Se întrebuinţează apa distilată deoarece apa potabilă descompune repede peroxidul de hidrogen, mai ales datorită urmelor de fier care catalizează descompunerea.

Prin descompunere totală 1 ml soluţie dezvoltă 10 ml oxigen (apă oxigenată de 10 volume).

Scanned with OKEN Scanner

Cînd în reţetă nu este indicată concentraţia soluţiei de peroxid de hidrogen se întrebuinţează totdeauna soluţia prevăzută în farmacopee; cînd însă se prescrie o soluţie cu concentraţie anumită se prepară soluţia cerută luînd cantitatea de perhidrol corespunzătoare.

Soluţia de peroxid de hidrogen este limpede, incoloră, fără miros, cu gust slab metalic şi cu reacţie slab acidă.

Se păstrează în vase de sticlă neutră şi ferite de contactul cu dopuri de plută sau cauciuc, ferite de lumină şi la loc răcoros. Căldura o descompune rapid, iar lumina accelerează descompunerea.

Urmele de alcali cedate de sticlă catalizează reacţia de descompunere, motiv pentru care se adaugă cantităţi mici de acid benzoic, acid salicilic, acid citric, acid boric, acid tartric etc., ca stabilizanţi.

Antiseptic, hemostatic local, decolorant, dezodorizant, este indicată în tratamentul local al diverselor plăgi, în otite, angine (gargară), în dermatologie la decolorarea pielii şi a părului.

Se prepară în cantităţi mici, la nevoie.

Soluţie zincocuprică compusă (Solutio zincocuprica composita), Aqua d'Alibouri

Cupri sulfas	0,1	g
Zinci sulfas	0,4	g
Acidum picricum	0,001	g
Spiritus camphoratus	1	g
Aqua destillata	98,5	g

Caustic, fungicid, astringent, antiseptic, indicat în unele dermatomicoze şi piococii cutanate.

Se administrează sub formă de spălături şi comprese.

Trebuie să corespundă condiţiilor de calitate din fişa I.C.S.M.C.F.

SIROPURI

Siropurile farmaceutice *(sirupi)* sînt soluţii concentrate de zahăr, destinate administrării interne. Ele conţin în afara siropului simplu substanţe medicamentoase sau aromatizante.

Siropurile sînt soluţii concentrate de zahăr (conţin aproape 2/3 din greutatea lor zahăr) în apă, sau în soluţii apoase care conţin substanţe active sau aromatice. Spre deosebire de majoritatea soluţiilor în care cantitatea de solvent este mai mare decît cantitatea substanţei de dizolvat, siropurile constituie o excepţie, deoarece cantitatea de zahăr predomină faţă de cantitatea de solvent.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea siropurilor se poate face fie după modul de preparare, fie după scopul în care sînt întrebuințate.

După modul de preparare siropurile se pot obține prin:

— dizolvarea zahărului în apă, soluții apoase ce conțin substanțe active, sucuri, macerate, ape aromatice etc.;

— amestecarea siropului simplu cu soluții de substanțe chimice, soluții extractive (infuzii, tincturi, extracte).

După scopul în care sînt folosite siropurile pot fi:

— siropuri aromatizante, întrebuințate pentru corectarea gustului și mirosului avînd rol de vehicul la obținerea unor preparate lichide de uz intern;

— siropuri medicamentoase care au acțiune terapeutică bine definită (purgative, expectorante, diuretice, antidiareice etc.), datorită prezenței unor anumite substanțe medicamentoase.

Siropurile sînt forme farmaceutice din cele mai răspîndite datorită avantajelor pe care le oferă. Astfel, siropurile corectează gustul neplăcut al unor medicamente (siropul de cireși amare maschează gustul sărurilor de fier, siropul de zmeură și licviriție se adaugă soluțiilor unor medicamente saline, siropul de portocale corectează gustul dat de clorura de calciu, sulfamide etc.). Siropurile se utilizează ca vehicule pentru medicamente lichide de uz intern, în special pentru prepararea a numeroase produse destinate copiilor. De asemenea, siropurile permit o bună conservare a principiilor active conținute, datorită concentrației mari de zahăr. Ele dau soluții medicamentoase de concentrații determinate și se pretează ușor la prepararea medicamentelor magistrale. Siropurile sînt folosite cu mult succes în medicația infantilă.

Prepararea siropurilor

În principiu, prepararea siropurilor presupune următoarele faze:

— dizolvarea zahărului în apă sau în soluția care conține substanțe active;

— aducerea la concentrația dorită;

— clarificarea și eventual decolorarea.

Dizolvarea zahărului

Dizolvarea zahărului se poate face în apă distilată cînd rezultă siropul simplu sau în diferite soluții care conțin principii active. Acestea pot fi soluții de săruri minerale, de alcaloizi, soluții extractive din vegetale, ape distilate aromatice etc. Pentru prepararea si-

Scanned with OKEN Scanner

ropurilor se folosește zahărul de bună calitate cristalizat care conține 98—99% zaharoză, 0,25—0,50% apă și 0,01—0,50% cenușă. Apa în care se dizolvă zaharoza trebuie să fie distilată, fără impurități, iar vasele în care se lucrează să fie curate. Folosirea apei comune poate duce la precipitate datorită formării unor săruri de calciu insolubile.

Dizolvarea zahărului se poate face la temperatura obișnuită la rece sau la cald prin încălzirea pe baia de apă, ori la foc moderat. Alegerea procedeului de dizolvare se face în funcție de caracteristicile siropului și de aparatura avută la dispoziție.

Dizolvarea la rece

Se folosește numai apă distilată pentru a nu se forma zaharat de calciu.

Dizolvarea zahărului la rece se poate face în mai multe moduri:

— dizolvare prin suspendarea zahărului la suprafața lichidului, metodă denumită *per descensum*. Se introduce zahărul cîntărit într-un săculeț de pînză și se suspendă la suprafața apei, iar după dizolvarea întregii cantități de zahăr se amestecă pentru omogenizare;

— dizolvare prin percolare. Percolatorul este un vas cilindric care are la bază o terminație de formă conică. La fundul acestuia se așază cu grijă un strat de vată umezită, presată potrivit, nici prea afînată, pentru ca filtrarea să nu fie imperfectă, nici prea apăsată, pentru a nu îngreuna procesul. Deasupra stratului de vată se pune zahărul, de preferință bucăți sau cristale mari, pentru a evita formarea unei mase compacte pe care lichidul să nu o poată străbate. Vehiculul se trece repede prin coloana de zahăr și apoi este readus în percolator. Se reglează debitul de scurgere în mod convenabil, cînd picăturile apar în succesiune destul de rapidă. Procedeul are o aplicație semiindustrială.

Zahărul se mai poate dizolva și prin agitarea directă cu vehiculul dar operația este dificilă, fiind nevoie de o agitare puternică.

În timpul lucrului vasele trebuie să fie acoperite pentru a evita contaminarea cu microorganisme.

Dizolvarea zahărului la rece este un procedeu recomandabil deoarece se evită alterarea prin căldură a zahărului și a vehiculului iar operația nu necesită o supraveghere continuă ca în procedeul de preparare la cald a siropurilor. Prepararea la rece a siropurilor se aplică la preparatele care conțin substanțe volatile sau care se alterează prin căldură. Procedeul prezintă inconvenientul că necesită un timp de lucru mai îndelungat.

Scanned with OKEN Scanner

Dizolvarea la cald

Zahărul și vehiculul se aduc într-un vas și amestecînd se încălzește pe baia de apă sau pe foc direct, agitînd pînă cînd tot zahărul se dizolvă. În industrie se folosesc cazane de cupru cositorite sau din oțel inoxidabil. Aceste cazane pot fi basculante, au un cioc de scurgere și agitatoare. În timpul fierberii se îndepărtează spuma formată. Cînd încălzirea se prelungește se înlocuiește apa evaporată cu apă fiartă pînă la concentrația corespunzătoare.

Siropurile se filtrează fierbinți prin hîrtie de filtru, vată sau țesături. Filtrarea trebuie făcută cît mai repede, deoarece viteza de filtrare a siropurilor este mult mai mare la cald decît la rece.

Cînd prepararea siropurilor se face la cald, o mică parte din zaharoză va fi invertită. Cînd temperatura este prea ridicată siropurile capătă o culoare brună datorită caramelizării parțiale (prin caramelizare se înțelege operația de încălzire a zahărului pînă ce gustul dulce dispare și rezultă o masă brună-neagră uniformă).

Procedeul de preparare a siropurilor la cald este avantajos deoarece scurtează timpul de preparare. Aceste siropuri se conservă mai bine căci prin căldură sînt distruse o serie de microorganisme. Prezintă și un inconvenient, căci o parte din zahăr se caramelizează, siropul căpătînd o culoare gălbuie. De asemenea, aducerea la concentrația cerută, operație necesară la toate siropurile, este mai dificilă în cazul siropurilor preparate la cald.

Aducerea la concentrația cerută

La preparare trebuie respectate îndeaproape proporțiile de vehicul și zahăr pentru a se ajunge la un sirop de concentrația cerută. Cînd prepararea se face la rece, cu respectarea cantităților prevăzute, siropul obținut va avea concentrația corespunzătoare. În cazul dizolvării la cald o parte din apă se va evapora. Pentru a remedia acest inconvenient în timpul încălzirii pe baia de apă se acoperă vasul pentru a înlătura evaporarea. La prepararea siropurilor prin încălzire pe foc direct, o parte din apă se evaporă și este necesar să se înlocuiască apa evaporată cu apă fierbinte pînă la concentrația corespunzătoare. Aducerea la concentrația cerută este necesară, deoarece într-un sirop mai concentrat zahărul cristalizează, iar într-unul mai diluat zahărul este expus hidrolizei și fermentării. Pentru a stabili concentrația siropurilor F.R.VIII prevede determinarea densității.

În lipsă de densimetre, concentrația se poate stabili prin cîntărire. În acest scop vasul și componentele siropului se cîntăresc

Scanned with OKEN Scanner

cît mai exact și după fierbere se completează apa evaporată. Metoda nu este destul de exactă.

Concentrația siropurilor se determină mai precis cu areometre sau densimetre.

Areometre și densimetre. Se folosesc densimetrele simple pe care se citește direct densitatea sau areometrele *Baumé* care sînt gradate convențional. Siropurile trebuie să aibă densitatea 1,30—1,32 sau 35 grade Baumé la 15° sau densitatea 1,26, respectiv 30 grade Baumé cînd sînt fierbinți. Siropurile mai concentrate se pot dilua aplicînd formula:

$$E=0{,}033\times S\cdot D$$

în care:

E = cantitatea de apă necesară;
S = greutatea siropului;
D = numărul de grade Baumé peste 35.

Zaharimetrele sînt areometre cu scara gradată astfel încît se citește direct concentrația în zahăr. Este bine ca zaharimetrul să plutească în sirop tot timpul fierberii pînă se obține concentrația corespunzătoare.

Clarificarea și decolorarea siropurilor

Clarificarea siropurilor se face în cazul cînd în urma preparării rezultă siropuri tulburi. Cînd se folosește un zahăr pur, alb și uscat se obține de obicei un sirop limpede care nu are nevoie de clarificare. Uneori, siropurile medicamentoase sînt opalescente datorită unor impurități. Pentru clarificarea lor se folosesc unele substanțe inerte care introduse în sirop antrenează impuritățile ce se îndepărtează prin filtrare. Ca agenți de clarificare se folosește hîrtia de filtru, albumina, cărbunele, talcul etc.

Pasta de hîrtie de filtru este folosită mai des. Se triturează fragmente mici de hîrtie de filtru eventual neîncleiată în mojar, cu apă caldă pînă se obține o pastă, care se stoarce și se adaugă peste siropul în fierbere; se mai fierbe cîteva minute, în care timp se amestecă siropul și se filtrează prin țesături sau hîrtie de filtru. Fibrele de celuloză formează împreună cu țesătura un strat filtrant care reține impuritățile. Siropul se filtrează cald și se trece de două-trei ori prin filtru pînă se obține limpede. Proporția de hîrtie de filtru este de 1—5 g la 1 000 g sirop. Această metodă dă siropuri clare și nu determină nici o modificare în compoziția siropurilor.

Scanned with OKEN Scanner

Albușul de ou (albumina) se folosește uneori la clarificarea siropurilor. Se adaugă la siropul rece, după care se încălzește pe foc moderat fără a se amesteca. La suprafața siropului se formează o spumă care antrenează impuritățile și care se îndepărtează. Prin fierbere mai vie spuma devine prea abundentă și se îndepărtează greu. Albușul de ou nu se adaugă peste siropul fierbinte deoarece s-ar coagula prea repede și nu va antrena particulele în suspensie. Metoda este utilizată mai ales pentru siropurile care se consumă în timp scurt și care nu conțin principii active. Urmele de albumină rămase în sirop pot determina anumite transformări. De asemenea, albumina coagulată poate antrena și o parte din principiile active care se îndepărtează o dată cu filtrarea.

Talcul, caolinul și alte pulberi minerale se pot folosi la clarificarea siropurilor, dar operația este greoaie datorită fineții acestor pulberi, amestecurile rezultate filtrîndu-se foarte greu.

Cărbunele, în special cel animal, se folosește uneori la prepararea siropurilor atît pentru clarificare, cît și pentru decolorare. Utilizarea cărbunelui adsorbant ca agent de clarificare și decolorare trebuie să se facă cu grijă pentru a nu fi adsorbite și unele principii active. Decolorarea siropurilor se face în cazurile în care datorită încălzirii mai puternice o parte din zahăr se caramelizează și siropul se închide la culoare. Se practică mai ales la prepararea siropului simplu.

Controlul siropurilor

Siropurile trebuie să fie clare, cu excepția celor care conțin o emulsie (siropul de migdale). De asemenea, siropurile preparate cu tincturi, după un anumit timp de la preparare, pot deveni tulburi, datorită rășinilor sau a clorofilei care precipită.

Principalele încercări privind controlul calității siropurilor sînt: densitatea, indicele de refracție, identificarea și dozarea substanțelor active și a zahărului.

Densitatea. Determinarea densității permite să se aprecieze concentrația în zahăr. Prezența alcoolului sau eterului scad densitatea siropurilor respective. La toate siropurile oficinale și la cele industriale este înscrisă ca o caracteristică densitatea. Determinările se fac cu areometre, zaharimetre sau cu picnometre.

Conținutul în zaharoză. Se poate deduce concentrația în zahăr în funcție de indicele de refracție care se determină după normele prevăzute în farmacopee.

Identificarea și dozarea substanțelor active se face după normele prevăzute în monografiile respective.

Scanned with OKEN Scanner

Conservarea siropurilor

Siropurile se conservă în flacoane de cel mult 1 000 g, bine închise și complet umplute, la loc răcoros.

Conservarea siropurilor este în general bună, datorită procentului mare de zahăr. Siropurile preparate la cald sînt mai stabile deoarece agenții microbieni au fost distruși. Cu toate acestea siropurile suferă în timp unele modificări, mai ales dacă sînt păstrate în condiții neprielnice. În siropurile mai concentrate, zahărul cristalizează. În siropurile mai diluate, păstrate la căldură și în contact cu aerul, se formează mucegaiuri care provoacă procese de fermentare. Fermentarea se produce cu ușurință mai ales cînd o cantitate de zahăr a fost invertit. Invertirea zahărului constă în transformarea acestuia în glucoză și fructoză în urma unei reacții de hidroliză:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6$$

Dedublarea zaharozei în glucoză și fructoză este grăbită în mediu acid.

Siropurile cu concentrație în zahăr inferioară celei prevăzute la siropul simplu se conservă prin adăugare de 1,5% amestec de p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil în proporție de 9 : 1 sau alți conservanți aprobați de Ministerul Sănătății.

Siropurile care și-au modificat aspectul sau mirosul nu se folosesc.

Întrebuințări

Siropurile se întrebuințează ca edulcorante și aromatizante pentru corectarea gustului neplăcut al unor medicamente și în scop medicamentos dependent de principii activi pe care îi conțin. Se folosesc foarte des în medicamentele lichide pentru uz intern; de asemenea sînt utilizate ca adjuvanți la prepararea pilulelor, granulatelor, drajeurilor.

Exemple de siropuri

Farmacopeea prevede un număr de 12 siropuri oficinale: sirop de eter, sirop de portocale, sirop de balsam de tolu, sirop de beladonă, sirop de cloralhidrat, sirop de lămîie, sirop de codeină, sirop de clorură feroasă, sirop de gaiacolsulfonat de potasiu, sirop de opiu, sirop de opiu diluat și sirop simplu.

Scanned with OKEN Scanner

Siropuri obținute prin dizolvarea zahărului. Sirop simplu (Sirupus simplex)

Conține 97—103% zahăr față de cantitatea prescrisă.

Saccharum	64 g	
Aqua q.s. ad	100 g	F.R.IX

Zahărul se dizolvă în apă la cald și se fierbe 1—2 minute agitînd continuu. Se completează cu apă la 100 g și se strecoară sau se filtrează fierbinte.

Zahărul se pulverizează pentru a mări suprafața de contact între solvent și particulele de zahăr.

Fierberea se face un timp scurt, deoarece încălzirea îndelungată provoacă o parțială hidroliză a zahărului.

Filtrarea trebuie făcută rapid și cu filtre acoperite deoarece prin răcire siropul devine mai dens și se filtrează mai greu. Prin acoperirea filtrului se reduce posibilitatea de contaminare cu microorganisme, precum și alterarea sub acțiunea oxigenului atmosferic.

Spuma formată în timpul fierberii se îndepărtează. Dacă este cazul se va proceda la o clarificare cu hîrtie de filtru. Dizolvarea zahărului la rece se poate face aplicînd metoda *per descensum.*

Siropul simplu trebuie să fie limpede, incolor sau slab gălbui. O eventuală coloratie nu trebuie să fie mai intensă decît un etalon preparat din 0,10 ml Co-Ex., 0,80 ml fier-E.c. și apă pînă la 10 ml.

Siropul simplu are gust dulce, reacție neutră cu densitate 1,298—1,320 și indice de refracție 1,4464—1,4532.

Se păstrează în flacoane bine închise în cantități pînă la 1 000 g la loc răcoros și ferit de lumină.

Siropul simplu constituie componentul principal al multor siropuri oficinale și industriale. Se folosește ca edulcorant și pentru prepararea altor forme medicamentoase (soluții, granulate etc.).

Sirop de eter (Sirupus aetheris)

Conține 2 g% eter.

Aether	2 g
Alcoholum	3 g
Aqua	30 g
Sirupus simplex	65 g

Se amestecă

Scanned with OKEN Scanner

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui, cu gust dulce, arzător și miros de eter. D=1,170—1,200; indice de refracție 1,4060—1,4120.

Se prepară la nevoie.

Se întrebuințează ca antispastic și analgezic în colică biliară, gastralgii, astm bronșic.

Este prescris sub formă de poțiune calmantă asociat cu alte componente.

Sirop de Alteea (Sirupus Althaeae)

Radix Althaeae (IV)	5 g
Aqua	85,0 g
Alcohol aethylicus	15,0 g
Methylium p. oxybenzoicum	0,1 g
Saccharum	*q.s.* F.R.VII

Rădăcina de alteea mărunțită (IV) se spală repede cu apă rece, se scurge și apoi se macerează 3 ore la temperatura camerei cu amestecul de apă-alcool, agitînd din cînd în cînd.

Soluția extractivă se strecoară, fără să se stoarcă reziduul. Se adaugă nipaginul dizolvat în 2 ml alcool și se face sirop la rece amestecînd 37 g soluție extractivă cu 63 g zahăr; se agită din cînd în cînd, pînă la dizolvarea zahărului.

Siropul se filtrează prin vată, se introduce în sticle mici (100—150 g) în prealabil sterilizate prin fierbere, se umplu și se închid bine.

Rădăcina de alteea nu se aduce la un grad de mărunțire mai avansat, deoarece în soluție ar trece o cantitate mare de substanțe balast, cînd rezultă un fel de pastă.

Rădăcina se spală repede cu apă rece pentru a înlătura pulberea sau eventualele impurități aderente pe particulele de drog.

Mucilagiile care constituie principiul medicamentos al siropului sînt solubile în apă. Extracția cu amestec hidroalcoolic este selectivă, iar amidonul care constituie o substanță balast fiind insolubil în alcool, nu este extras decît în cantitate redusă.

Extracția nu se face cu apă caldă întrucît amidonul ce se găsește în rădăcină s-ar dizolva în proporție mai mare, iar soluția la răcire gelifică.

Soluția extractivă se strecoară fără să se stoarcă reziduul ca să nu rezulte o soluție tulbure. Pentru conservare se adaugă nipagin.

Lichid limpede, gălbui, cu gust dulce, mucilaginos. D=1,20 —1,30.

1 ml sirop de alteea la amestecare cu 2 ml alcool produce un precipitat abundent.

Scanned with OKEN Scanner

Se păstrează în sticle bine închise, de capacitate mică, în prealabil sterilizate, bine închise, eventual parafinate și la loc răcoros.

Se prescrie ca emolient, în afecțiunile aparatului respirator (afecțiuni bronșice), mai ales la copii.

Sirop de portocale (Sirupus aurantiorum)

Tinctura aurantiorum	10 g	
Talcum	2 g	
Sirupus simplex q.s. ad	100 g	F.R.IX

Conține 10 g% tinctură de portocale.

Tinctura de portocale se amestecă cu 10 g sirop simplu și 2 g talc, se lasă în repaus timp de o oră, agitînd din cînd în cînd și se filtrează. Filtratul se completează la 100 g cu sirop simplu.

Lichid limpede, gălbui, cu gust și miros de coji de portocale. D = 1,250—1,280; indice de refracție 1,4400—1,4460.

Se conservă în flacoane bine închise, la loc răcoros.

Este un excitant al secreției gastrice folosit în hiposecreție gastrică.

Se utilizează și ca aromatizant pentru mascarea gustului unor preparate lichide.

Sirop de balsam de tolu (Sirupus balsami tolutani)

Conține 4,5 g% tinctură de balsam de tolu.

Tinctura balsami tolutani	4,5 g	
Magnesii subcarbonas	1,0 g	
Saccharum	64 g	
Aqua destillata q.s. ad	100 g	F.R.IX.

Tinctura de balsam de tolu se amestecă într-un mojar cu carbonatul bazic de magneziu și cu 20 g zahăr. Se adaugă încet și agitînd 30 g apă, se triturează și soluția obținută se filtrează prin hîrtie de filtru plisată. În filtrat se dizolvă încălzind ușor restul de zahăr. Siropul cald se completează cu apă la greutatea de 100 g.

Carbonatul de magneziu se adaugă cu scopul de a transforma acizii aromatici în săruri solubile de magneziu. Excesul de carbonat de magneziu care nu intră în reacție ajută la clarificarea soluției.

Siropul de tolu este limpede, galben, cu gust dulce și miros aromatic plăcut de balsam de tolu, cu reacție ușor alcalină; D = 1,298—1,307; indice de refracție 1,4450—1,4490; pH 6,5—7,5.

Scanned with OKEN Scanner

Se păstrează în sticle de capacitate mică, pline, bine închise la loc răcoros. În F.R.VIII era prevăzută adăugarea de 0,05 g% nipagin.

O conservare defectuoasă poate duce la descompunerea unor componente iar preparatul capătă miros neplăcut.

Este un stimulant al expectorației cu acțiune dezinfectantă, are acțiune antispastică la nivelul musculaturii netede bronșice. Indicat în traheobronșite acute și cronice, astm bronșic. Se prescrie asociat cu alte componente.

Sirop de balsam de tolu pentru diabetici
(Sirupus balsami tolutani sine saccharis)

Tinctura balsami tolutani		5 g
Polisorbatum 20		30 g
Sirupus simplex sine sacchari	*q.s. ad.*	100 g

Se amestecă tinctura de balsam de tolu cu polisorbatul 20. În soluția obținută se adaugă treptat siropul pentru diabetici (carboximetilceluloză sodică 1 g, nipagin 0,2 g, zaharină 0,2 g, alcool 2 ml, apă q.s.ad 100 g) încălzit la 40—50°, agitînd după fiecare adăugare pînă la limpezirea soluției.

Lichid limpede, galben-deschis, cu miros de balsam de tolu și gust dulce, asemănător siropului de balsam de tolu.

Sirop de beladonă (Sirupus belladonnae)

Tinctura Belladonnae	5 g	
Sirupus simplex	95 g	F.R.IX

Conține 5 g% tinctură de beladonă.

Se amestecă tinctura de beladonă cu siropul simplu. Se agită pentru omogenizare.

Lichid limpede sau slab opalescent, galben-verzui, cu gust dulce și miros slab caracteristic de beladonă.

Densitate: 1,265—1,305; indice de refracție 1,4416—1,4496.

Se conservă în flacoane bine închise.

Se prepară în cantități mici: 100 g sirop de beladonă corespunde la 0,0015 g alcaloizi totali de beladonă exprimați în hiosciamină.

Se agită înainte de întrebuințare.

Este sedativ și antispastic, diminuează secreția și peristaltismul intestinal indicat în crampe intestinale, hiposecreție digestivă și bronșică.

Se prescrie mai ales asociat cu alte componente.

Scanned with OKEN Scanner

Sirop de cloralhidrat (Sirupus chlorali hidratis)

Chlorali hydras	5 g	
Aqua	4,5 g	
Sirupus simplex	90 g	
Solutio aetherolei Menthae spirituosa	0,5 g	F.R.IX

Cloralhidratul se dizolvă în apă și se amestecă cu siropul și cu soluția alcoolică de ulei de mentă.

Spirtul de mentă se adaugă pentru a masca gustul neplăcut al cloralului.

Lichid limpede, incolor, cu gust și miros de mentă și cloral, D = 1,270—1,309; indice de refracție 1,4436—1,4497.

Se păstrează în sticle colorate, bine închise. Se prepară la nevoie.

Se folosește ca antispastic, anticonvulsivant, analgezic slab în insomnii de diverse origini, stări de agitație, astm bronșic; în doze de 10—30 g pentru adulți și 1 g sirop pentru fiecare an de vîrstă la copii.

Se prescrie în asociere cu alte componente.

Sirop de lămîie (Sirupus Citri)

Acidum citricum	1 g	
Aqua	1 g	
Alcoholum	1 g	
Aetheroleum Citri	0,1 g	
Sirupus simplex	97 g	F.R.IX

Se dizolvă acidul citric în apă; soluția se amestecă cu siropul și cu uleiul volatil de lămîie în prealabil dizolvat în alcool.

Lichid limpede incolor sau slab gălbui, cu gust dulce acrișor, miros de lămîie și reacție acidă, D = 1,28—1,31; indice de refracție 1,4450—1,4510.

Se păstrează în vase bine închise, ferite de lumină și la loc răcoros. Conservarea siropului de lămîie este limitată din cauza aciditații care favorizează hidroliza zaharozei. Este preferabil să se prepare în cantități mici și la nevoie.

Siropul de lămîie prin gustul lui aromatizat și acrișor, se folosește ca corector de gust. Datorită reacției acide este un bun stabilizant chimic pentru unele substanțe (acid ascorbic, săruri ferice).

Scanned with OKEN Scanner

Sirop de codeină (Sirupus codeini 0,2%)

Codeinum	0,2 g	
Alcoholum	1,8 g	
Sirupus simplex	98 g	F.R.IX

Codeina bază pulverizată se dizolvă într-o eprubetă în cantitatea prescrisă de alcool, soluția se amestecă cu siropul simplu.

Se admite și prepararea siropului cu fosfat de codeină, folosind cantitatea corespunzătoare dizolvată în 2 ml apă și completată cu sirop simplu.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui, fără miros, gust dulce-amărui, D = 1,298—1,309; indicele de refracție 1,4490—1,4570.

Se păstrează în vase bine închise, ferit de lumină, și la loc răcoros.

Se prescrie ca sedativ al tusei în afecțiuni traheo-bronșice acute și cronice, asociat cu sirop de balsam de tolu, senega, ipeca, tiocol etc.

Sirop de clorură feroasă (Sirupus feri cloridi oxydulatis 5%)

Conține 90—100% clorură feroasă față de cantitatea prescrisă.

Ferri chloridi ($FeCl_3$)	7,2 g	
Ferrum reductum	2,0 g	
Acidum citricum	0,1 g	
Sirupus simplex	80,0 g	
Aqua q.s. ad	100 g	F.R.IX

Clorura ferică se dizolvă în 10 ml apă, se adaugă în mici porțiuni fierul redus și se încălzește agitînd continuu, pînă ce lichidul devine verzui, apoi se filtrează peste siropul simplu, în care s-a dizolvat acidul citric și se completează la 100 g cu apă filtrată prin același filtru.

Prepararea siropului de clorură feroasă are loc în două faze: obținerea clorurii feroase și amestecarea soluției de clorură feroasă cu sirop simplu și stabilizarea ei.

Pentru a împiedica hidroliza clorurii feroase se adaugă acid citric care favorizează hidroliza unei cantități mici de zahăr în monozaharide care acționează ca reducătoare transformînd clorura ferică în clorură feroasă.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid limpede, galben-verzui, cu gust dulce, metalic, fără miros și cu reacție slab acidă; D = 1,285—1,315 și indicele de refracție 1,4360—1,4440.

Se conservă în flacoane bine închise, incolore și expuse la lumină.

Este antianemic, recomandat în anemii feriprive asociat cu alte componente.

Sirop de iodură feroasă (Sirupus ferri-iodati)

Ferrum reductum	0,16 g	
Iodum	0,42 g	
Acidum tartaricum	0,10 g	
Glucosum	0,4 g	
Sirupus simplex	95 g	
Aqua q.s. ad	100 g	F.R.VIII

Pulberea de fier redus se introduce într-un balon de 50 ml și se adaugă 2 ml apă, apoi iodul în mici porțiuni, agitînd de fiecare dată și răcind, dacă este nevoie. Cînd lichidul devine verzui se filtrează printr-un filtru mic peste siropul rece, în care s-a dizolvat acidul tartric și glucoza. Balonul și reziduul de pe filtru se spală cu porțiuni mici de apă care se aduc peste sirop, pînă se completează la 100 g apoi se amestecă bine.

Prepararea siropului de iodură feroasă are loc în două faze: obținerea iodurii feroase și amestecarea soluției de iodură feroasă cu sirop simplu și stabilizarea ei. După prepararea soluției de iodură feroasă excesul de fier se înlătură prin filtrare.

Pentru a împiedica hidroliza iodurii feroase se adaugă acid tartric care favorizează hidroliza unei mici cantități de zahăr în monozaharide care acționează ca reducătoare transformînd iodura ferică în iodură feroasă. Același rol îl are și glucoza din formulă.

Lichid limpede, culoare verzuie, cu gust dulce metalic și cu o reacție slab acidă, D = 1,28—1,340.

Se păstrează în sticle incolore, de capacitate mică, pline, bine închise și expuse la lumină, care influențează procesul de reducere prin acțiunea razelor ultraviolete. Siropul de iodură feroasă păstrat în condiții defectuoase capătă o culoare brună, dar expus la lumină culoarea brună dispare și devine din nou verzuie.

Se folosește ca fortifiant în doze de 20—50 g pe zi la adulți și 1—3 linguriță pe zi la copii.

Scanned with OKEN Scanner

În F.R. IX nu mai figurează.

Sirop de guaiacolsulfonat de potasiu (Sirupus Kalii guaiacolsulfonatis 6%)

Kalii guaiacolsulfonatis	6 g	
Tinctura aurantiorum	10 g	
Aqua	10 g	
Sirupus simplex q.s. ad	100 g	F.R.IX

Se dizolvă guaiacolsulfonatul de potasiu prin încălzire la 60—70 g, într-un amestec de 10 g apă și 50 g sirop. După răcire se adaugă tinctura de coajă de portocală și se completează cu sirop simplu la 100 g.

Lichid limpede gălbui sau slab opalescent, cu miros de coajă de portocală, gust dulce-amărui și reacție slab alcalină, cu densitate 1,230—1,260 și indice de refracție 1,4324—1,4390.

Se prepară la nevoie și se păstrează în flacoane bine închise, la loc răcoros.

Este un antiseptic la nivelul căilor respiratorii, indicat în bronșite, emfizem pulmonar asociat cu alte componente.

Se întrebuințează în afecțiuni ale căilor respiratorii.

Sirop de opiu (Sirupus opii)

Tinctura opii	5 g	
Sirupus simplex	95 g	F.R.IX

Conține 5 g% tinctură de opiu.

Se prepară prin amestecarea celor două componente.

Se prezintă ca un lichid slab opalescent, galben-brun, cu gust dulce-amărui și cu miros de opiu. Are densitatea 1,263—1,305 și indicele de refracție 1,4432—1,4502.

Se prepară în cantități mici 100 g sirop de opiu corespunde la 0,05 g morfină anhidră.

Se păstrează la *Separandum.*

Este indicat în enterite acute, colică hepatică, renală, crampe intestinale; pentru calmarea durerilor.

Sirop de opiu diluat (Sirupus opii dilutus)

Sirupus opii	20 g	
Sirupus simplex	80 g	F.R.IX

Se prepară prin amestecarea celor două componente.

Conține 20 g% sirop de opiu.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid limpede, galben, cu gust dulce, miros slab de opiu, cu densitatea 1,293—1,323 și indicele de refracție 1,4486—1,4556.

Se prepară la nevoie. 100 g sirop de opiu diluat corespunde la 0,01 g morfină anhidră.

Extracte pentru siropuri

Pentru prepararea rapidă a unor siropuri care conțin principii active provenite din produse vegetale, se folosesc extractele pentru siropuri.

Extractele sau concentratele pentru siropuri se prepară aplicînd procedee de extracție diferite iar ca vehicul alcoolul și apa.

Una dintre aceste tehnici este următoarea: produsul vegetal mărunțit se macerează 12 ore cu alcool de 90°, apoi se amestecă cu apa clocotită și se infuzează în vas acoperit timp de 6 ore. Lichidul se decantează și se completează prin presarea produsului vegetal. Soluția extractivă se supune distilării pentru a îndepărta alcoolul, iar soluția apoasă se separă. Produsul vegetal se mai infuzează din nou timp de 6 ore apoi se separă soluția extractivă care se amestecă cu prima soluție extractivă apoasă. Se reunesc lichidele extractive, se filtrează și se evaporă în vid, la temperatură cît mai joasă, pînă la o concentrație determinată.

În majoritatea cazurilor soluția apoasă concentrată este clarificată cu alcool de 90° pentru a precipita și înlătura materiile pectice sau mucilaginoase. Extractul clarificat se amestecă cu alcool de 95°, cu sirop și cu apă și se obține o soluție care conține 20 g% alcool. În unele extracte pentru siropuri se adaugă și glicerină. Se folosesc prin diluarea cu sirop simplu.

Melite și oximelite

Melitele sînt medicamente obținute prin dizolvarea sau amestecarea cu miere a unui lichid simplu sau extractiv sau a unor substanțe active. Preparatele pe bază de miere pot fi comparate cu siropurile. Se folosesc pentru uz intern și în unele cazuri pentru uz extern. Cînd în formulă alături de miere se găsește acid acetic sau un oțet medicamentos, preparatele poartă numele de oximelite. Mierea folosită trebuie să fie purificată.

Mierea folosită pentru formele medicamentoase este un lichid siropos, de culoare galbenă pînă la galben-brună, cu un conținut de apă de 10—15%, glucoză și levuloză 70—80%. Uneori poate conține ceară, acid formic, diastaze, componente care sînt socotite impurități.

Scanned with OKEN Scanner

Purificarea se realizează diluînd mierea cu apă după care soluția se amestecă cu carbonat de calciu, sau cu pastă de hîrtie de filtru. Amestecul se încălzește pînă la fierbere, spuma ce se formează se înlătură, iar soluția se filtrează și se concentrează. Încălzirea se face în vase de sticlă sau de porțelan și nu de metal, întrucît aciditatea mierei atacă vasele de metal.

Prin fierbere se caramelizează o mică porțiune de miere, așa că culoarea ei devine mai închisă. Produsul farmaceutic trebuie să fie cît mai puțin colorat. Purificarea poate fi realizată și cu caolin.

Clarificarea numai cu caolin nu este totdeauna eficace, de aceea se mai asociază și cu pastă de hîrtie de filtru.

Mierea purificată, păstrată la temperatură joasă, devine grunjoasă, datorită cristalizării zaharurilor dar la încălzire mierea se clarifică, cristalele redizolvîndu-se.

Conservarea mierei și preparatelor cu miere se face prin adăugare de nipagin 0,05 g% sau glicerină 5 g%.

Mierea purificată *(mel depuratum)* se amestecă cu lichide medicamentoase, macerate, infuzii sau decocturi, sucuri de fructe, tincturi, obținîndu-se melite medicamentoase și cu oțeturi medicamentoase cînd se obțin oximelite.

Melitele sînt lichide mai mult sau mai puțin dense, cu D=1,260—1,270 posedă mirosul, gustul și proprietățile fizico-chimice caracteristice fiecărui component. Sînt mai alterabile decît siropurile, datorită faptului că au în compoziție zaharuri fermentescibile.

Melitele se întrebuințează ca edulcorante sau vehicule la prepararea colutoriilor.

CORECTAREA GUSTULUI ŞI AROMATIZAREA MEDICAMENTELOR

Mascarea gustului neplăcut ca și aromatizarea preparatelor medicamentoase de uz intern a devenit a preocupare permanentă atît pentru industria de medicamente cît și pentru farmacii. Nu este o prejudecată faptul că cele mai multe preparate hidrice de uz intern sînt acceptate greu de către bolnavi datorită gustului lor neplăcut.

Problema corectării gustului și mirosului neplăcut al unor medicamente, în special a acelora care se administrează într-un timp mai îndelungat sau se administrează copiilor este de o deosebită importanță.

Gustul și mirosul sînt considerate simțuri chimice deoarece receptorii respectivi răspund la stimuli chimici. O substanță chimică

Scanned with OKEN Scanner

produce o senzație de gust numai dacă se găsește în soluție. De aceea problema corectării gustului se pune mai ales la soluțiile medicamentoase de uz intern. Și la alte preparate, pulberi, comprimate, administrate ca atare, se poate percepe un gust în măsura în care s-a produs dizolvarea în salivă.

Medicamentele greu suportate pot provoca bolnavului indispoziție, lipsă de poftă de mîncare iar repulsia față de medicamente poate să influențeze asupra resorbției și asimilării acestora. Trebuie să se menționeze în același timp că aromatizarea este necesară și pentru o serie de preparate pentru uz extern.

Dezvoltarea fiziologiei a permis să se studieze mecanismul de formare a senzațiilor gustative și olfactive și modul în care pot fi modificate senzațiile de gust neplăcute.

Senzația gustativă nu este totdeauna precisă-netă, ci există numeroase senzații gustative, care prin specificul lor amintesc pe unele dintre ele și într-o măsură oarecare fac trecerea între două senzații gustative. Complexul senzațiilor de gust se produc înainte, în timpul și după ingerarea medicamentului.

Senzațiile gustative propriu-zise sînt formate din patru gusturi fundamentale: 1. *gustul amar* care are ca substanță de referință sulfatul de chinină, 2. *gustul acid* a cărui substanță de referință este acidul tartric, 3. *gustul sărat* a cărui substanță de referință este clorura de sodiu și 4. *gustul dulce* care are ca substanță de referință zahărul.

Senzația gustativă este mărită cînd saliva este fluidă — foarte diluată — și diminuată în stări febrile, cînd saliva este mai puțin seroasă și mai mult mucoasă. Limba acoperită, uscăciunea gurii tulbură sau distruge senzația gustativă. De asemenea, se remarcă senzații gustative diferite în timpul zilei, după mese gustul salin se simte mai puțin pronunțat. Reacția bolnavilor la diferiți corectori de gust poate să difere în funcție de vîrstă, mediu, starea de boală etc.

Puterea senzației gustative depinde de mărimea suprafeței asupra căreia acționează substanța, de regiunile diferite ale gurii, de produs, de numărul de componente și de concentrația lor.

Suma senzațiilor gustative atinge gradul cel mai înalt la temperatura corpului.

Pentru ca un produs să aibă efect asupra receptorilor gustativi, este necesar ca el să fie dizolvat în apă. În condiții obișnuite solventul este saliva, secretată în cea mai mare parte de glandele submaxilare, sublinguale și parotida.

Gustul unor substanțe poate fi stabilit ușor, dar el dispare imediat după înghițire, pe cînd gustul altora este mai persistent.

Scanned with OKEN Scanner

Iritațiile acre și amare provoacă un gust de mai lungă durată. Există și lipsă de senzație gustativă așa după cum există și lipsă de miros.

Senzația de miros se datorește proprietăților fizico-chimice a unor substanțe mirositoare volatile, care pătrund în cavitatea nazală și excită celulele olfactive.

Sensibilitatea olfactivă variază dependent de umiditate, de temperatură, de presiunea atmosferică.

Dezvoltarea fiziologiei a permis ca să se studieze mecanismul de formare al senzațiilor gustative și olfactive și modul în care pot fi modificate senzațiile neplăcute.

Alegerea corespunzătoare a unui corector de gust este o problemă dificilă. Cînd dintr-un motiv oarecare nu se obține efectul dorit cu un corector de gust, atunci se recurge la atenuarea gustului neplăcut prin modul de administrare a medicamentului, prin alegerea formei medicamentoase corespunzătoare.

În general, gusturile mai slabe, discrete, sînt mai plăcute decît cele puternice. Încercarea de corectare a gustului cu cantități prea mari de altă substanță cu gust mai bun nu duce totdeauna la efectul dorit. La folosirea corectorilor de gust și de miros se cere ca ei să fie inerți din punct de vedere fizico-chimic, fiziologic și să asigure conservarea în timp. Drept corectori de gust și miros se folosesc substanțele edulcorante (zaharuri, glicerină, miere, zaharină, ș.a.), substanțele aromatice naturale sau sintetice (uleiuri volatile și soluțiile lor apoase, oleozaharuri, esențe de fructe), substanțele ce măresc vîscozitatea (metilceluloză, agar-agar, gumă arabică).

Corectarea gustului poate fi realizată prin modificări ale stării fizice, prin adăugare de acizi sau săruri, prin îndulcire și aromatizare cu diferite componente.

Modificarea stării fizice a unor componente dintr-un preparat, face ca gustul neplăcut să fie atenuat. Gustul este mai puțin neplăcut cînd substanța se află în stare cristalină și mai pronunțat cînd este pulverizată sau amorfă, deoarece ea este mai ușor solubilă în apă, dînd soluții cu gust accentuat. Transformarea unui component solubil în unul insolubil poate să înlăture parțial sau total gustul neplăcut.

Adăugarea de acizi sau de săruri poate provoca schimbarea gustului. Gustul acru-amar este condiționat de prezența ionilor de hidrogen, iar intensitatea acestui gust este proporțională cu pH mediului.

Cantități mici de acizi clorhidric, tartric, citric, glutamic ș.a., siropuri de fructe, compuși aromatici, îmbunătățesc uneori în mod

Scanned with OKEN Scanner

sensibil gustul formelor medicamentoase, în special a celor care conţin substanţe saline, digitalice etc. Adăugarea acizilor trebuie făcută cu discernămînt, pentru a nu genera reacţii chimice de descompunere.

Îndulcirea şi aromatizarea

Stimularea papilelor gustative cu o substanţă dulce constituie un mijloc eficace pentru diminuarea sau eliminarea unei alte senzaţii gustative.

Corectarea gustului se realizează frecvent prin îndulcire însoţită de aromatizare. În practică, aproape toate preparatele administrate pe cale bucală conţin zahăr, obişnuit sub formă de sirop.

Zahărul este acceptat ca cel mai bun îndulcitor pentru medicamente şi alimente. Cantitatea de zahăr folosită pentru a masca gustul depinde de la caz la caz. Cînd zahărul este contraindicat se foloseşte în locul lui alţi agenţi de îndulcire, în marea lor majoritate substanţe organice. Dintre acestea pot fi citate cîteva, fiecare cu puterea sa de îndulcire raportată la zahăr, socotit ca valoare 1 : glucoza 0,5, fructoza 1—1,5, maltoza 0,6, lactoza 0,3, zahărul invertit 0,8—0,9, manitol 0,4, sorbitol 0,5, glicerol 0,5, dulcină 200, zaharină 500, ciclamat de calciu sau de sodiu 100 etc.

Zaharina (sulfamidă benzoică) se utilizează în general sub formă de zaharinat de sodiu sau în complecşi solubili cu substanţe cu caracter bazic. Gustul dulce al zaharinei este urmat de o senzaţie de gust amar-metalic neplăcut.

Ciclamatul de sodiu sau *de calciu* este preferat zaharinei deşi ca toţi edulcoranţii de sinteză comunică pe lîngă gustul dulce şi senzaţii neplăcute. Unele studii au dovedit toxicitatea acestor produşi, de aceea utilizarea se face cu multă atenţie.

Siropul de glucoză. Este un sirop derivat din amidon prin hidroliză acidă la cald sau în prezenţa amilazei şi a unor glucosidaze.

Este un lichid limpede, incolor sau gălbui, cu gust dulce şi reacţie neutră.

Siropul de sorbitol. Se prepară prin simplă dizolvare. Are o mare inerţie chimică. Prezintă proprietăţi antitusive.

Siropuri corectoare de gust

Corectarea gustului cu siropuri se datoreşte zahărului, care este mai solubil în salivă decît unele componente, aşa că predomină gustul dulce, iar gustul sărurilor este mascat.

Siropurile aromatizate cele mai apreciate sînt cele de fructe (zmeură, cireşe amare, gutui, vişine, portocale), siropurile de mentă şi de ciocolată. Folosirea siropurilor de fructe este bazată şi pe aportul substanţelor acide, în afară de cele aromatice. Uneori adausul de acid citric la aceste siropuri măreşte puterea de corectare a gustului.

Unele arome pot fi îmbunătăţite în ceea ce priveşte puterea corectivă prin adaus de mici cantităţi de clorură de sodiu, glutamat de sodiu, acid citric, acid clorhidric, cumarină, vanilină.

Pentru corectarea gustului amar se întrebuinţează siropurile de coji de portocale, de cacao, de scorţişoară.

Siropul de coji de portocale imprimă un gust plăcut medicamentelor insipide şi este eficace pentru produsele saline.

Siropul de cacao maschează bine gustul amar al sărurilor, de alcaloizi (morfină, stricnină, chinină, codeină), a glicozidelor (digitala), al clorurei de amoniu, al sulfamidazinei, al acidului acetilsalicilic etc. O formulă de sirop de cacao, folosit ca îndulcitor este cacao 180 g, zahăr 600 g, glucoză lichidă 180 g, glicerină 50 g, clorură de sodiu 2 g, vanilină 0,2 g, apă distilată la 1 000 g.

Siropul de scorţişoară cu reacţie neutră este un corector plăcut, acoperind gustul salin (bromuri, ioduri, sulfat de magneziu etc.).

Siropul de licviriţie, ca şi siropul de cacao, se foloseşte drept corector, gustul intens amar, pentru gustul salin, în cazul clorurilor, bromurilor, iodurilor, sărurilor de fier etc. Acest sirop este nepotrivit pentru mascarea gustului acru al substanţelor acide, deoarece glicirizina se descompune în prezenţa acizilor.

Corectarea gustului acru se face cu sucuri de fructe, siropuri de zmeură, lămîie, vişine.

Siropul de zmeură este eficace atît pentru gustul acru cît şi pentru cel sărat şi amar. Siropul de lămîie este eficace pentru gustul sărat, pentru componentele cu gust slab sau insipide. Siropurile de vişine, de cireşe sînt corectoare de gust optime pentru sărurile de fier, substanţele saline şi amare.

În afara siropurilor se folosesc ca aromatizanţi lichizi, spirturile, unele extracte şi tincturi, uleiuri volatile, infuziile, sucurile de fructe, apele aromatice.

LIMONADE

Limonadele *(limonadae)* sînt soluţii apoase îndulcite şi acidulate, dotate cu proprietăţi răcoritoare sau purgative. Conţin adesea bioxid de carbon (limonade gazoase).

Scanned with OKEN Scanner

Limonadele cu acizi se prepară prin amestecarea sau dizolvarea în apă a componentelor.

Dintre acizii minerali se folosesc acidul fosforic, clorhidric, sulfuric şi dintre cei organici acidul lactic, citric, tartric, în cantităţi cuprinse între 2—10 g la 1 000 ml.

Unele limonade pot conţine săruri: tartratul de sodiu, bitartrat de potasiu, citrat de sodiu, citrat de magneziu. Sarea respectivă se dizolvă în apă şi soluţia se amestecă cu siropul. Sarea se mai poate obţine în momentul preparării prin neutralizarea acidului cu bicarbonat de sodiu sau de potasiu.

Asemenea soluţii pot să mai conţină proporţii mai mici sau mai mari de bioxid de carbon, dependent de modul de preparare. Cînd la soluţia alcalină se adaugă în mici porţiuni acidul, agitînd uşor, se obţine soluţia care conţine numai o mică cantitate de bioxid de carbon. Bioxidul de carbon rezultat din reacţie rămîne în soluţie, în sticlă, sub presiune, producînd limonade gazoase. Calculele arată că presiunea din sticlă poate ajunge pînă la 3 atmosfere. Ca urmare, este nevoie să se folosească sticle rezistente la presiune, cu peretele gros, iar dopul să se lege. La administrare se destupă sticla cu grijă, deoarece lichidul spumează abundent.

Pentru a folosi întreaga cantitate de bioxid de carbon rezultat din reacţie, o limonadă ce se obţine prin neutralizare, poate fi preparată în două flacoane.

Proporţia de sirop ce se adaugă limonadelor, după obţinerea soluţiei componentelor, este cuprinsă între 80—100—150 g la litru, chiar şi mai mult, după gust.

Limonadele se alterează uşor, avînd o conservare limitată. Se recomandă să se prepare la nevoie. Zahărul aflat în proporţii relativ mici este invertit, apoi fermentează. În limonade pot să se dezvolte microorganisme şi atunci apar în ele depozite floconoase *(penicillum, aspergillus).*

Limonadele se întrebuinţează ca băuturi răcoritoare, unele au efect terapeutic dependent de componente (cele mai multe fiind laxative), sau servesc ca vehicul la prepararea altor forme medicamentoase. Se beau reci.

Exemple de limonade

Soluţie efervescentă (Solutio efervescens)

Soluţia I

Natrium bicarbonicum	4 g
Sirupus simplex	15 g
Aqua destillata q.s. ad	100 g

Scanned with OKEN Scanner

Soluția II

Acidum citricum	3,5 g	
Sirupus citricum	15 g	
Aqua destillata q.s. ad	100 g	F.R.IX

Conține 95—105% hidrogen carbonat de sodiu (soluția I) și 95—105% acid citric (soluția II) față de cantitățile prescrise.

Bicarbonatul de sodiu se dizolvă într-o sticlă în apă și se adaugă siropul simplu. De altă parte în altă sticlă se dizolvă acidul citric în apă și se adaugă siropul de lămîie. Dacă este nevoie se filtrează.

Soluții limpezi care prin amestecare produc efervescență. Soluția I are gust dulce-sărat, iar soluția a II-a are gustul dulce-acru și miros de lămîie.

Se prepară la nevoie, componentele constituind un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor.

Se folosește ca antivomitiv.

Farmacopeele mai vechi denumeau soluția efervescentă limonadă gazoasă sau poțiunea Rivière.

Se poate prescrie alături de alte componente care se adaugă după natura lor fie în soluție alcalină, fie în cea acidă.

Limonada gazoasă se poate prepara și într-un singur flacon după formula: acid citric 1,5 g, bicarbonat de sodiu 2 g, sirop de lămîie 15 g, apă distilată la 100 g.

Acidul citric se dizolvă în cantitatea de apă prescrisă, se adaugă siropul, se agită și se filtrează. Se adaugă bicarbonatul de sodiu în mici porțiuni iar după dizolvarea și degajarea bioxidului de carbon se astupă sticla și se leagă dopul. Flaconul trebuie să aibă capacitatea ceva mai mare decît volumul lichidului și pereții rezistenți.

Dacă se urmărește prepararea soluției cu un conținut mai bogat de bioxid de carbon, se aplică următoarea tehnică de lucru: bicarbonatul de sodiu se introduce în flacon, se adaugă siropul și apoi fără să se agite se suprapune soluția de acid citric. Sticla se astupă cu dopul. Reacția are loc pe măsura dizolvării bicarbonatului de sodiu și soluția rămîne saturată în bioxid de carbon. Se agită înainte de întrebuințare.

Soluție de citrat de magneziu (Solutio magnesii citrici)

Limonada Roge

Acidum citricum	25 g
Magnesii subcarbonas	15 g
Sirupus citri	50 g
Aqua q.s. ad	350 g

Scanned with OKEN Scanner

Conține 40 g citrat de magneziu în 350 g soluție, ceea ce corespunde la 2,75 g % Mg.

Acidul citric se dizolvă în circa 200 ml apă distilată încălzită la aproximativ 60—70° și se adaugă în mici porțiuni și sub agitare carbonatul bazic de magneziu. După încetarea efervescenței soluția de citrat de magneziu obținută, se filtrează prin vată peste siropul cîntărit și se completează cu apă la 350 g.

Prepararea soluției de citrat de magneziu se efectuează în capsulă de porțelan sau pahar de sticlă de capacitate mai mare, pentru a evita pierderea de soluție în timpul producerii efervescenței. Din acest motiv carbonatul bazic de magneziu se adaugă treptat în mici porțiuni, altfel are loc o degajare violentă de bioxid de carbon. Pentru a ușura eliminarea bioxidului de carbon se agită soluția cu o baghetă.

Temperatura la care se face prepararea nu trebuie să depășească 60° deoarece peste această temperatură se formează citrat de magneziu cu 13 molecule de apă, insolubil.

Cînd se prescriu alte cantități de citrat de magneziu, proporțiile în g de acid citric și de carbonat bazic de magneziu pot fi calculate. Se iau 5/8 acid citric și 3/8 carbonat bazic de magneziu sau cantitatea de citrat de magneziu prescrisă în rețetă, se înmulțește cu 0,625 pentru acid citric și 0,375 pentru carbonat de magneziu.

Cînd se prescrie limonada de citrat de magneziu gazoasă se înlocuiesc 2 g carbonat de magneziu cu 4 g bicarbonat de sodiu. Acesta se introduce într-o sticlă cu peretele gros, deasupra se adaugă siropul peste care se suprapune soluția filtrată de citrat de magneziu. Sticla se astupă bine, dopul se leagă. Se agită numai în momentul întrebuințării.

Soluție limpede, sau slab opalescentă, incoloră sau slab gălbuie, miros de lămîie, gust dulce-acrișor cu reacție acidă.

Soluția de citrat de magneziu se prepară la nevoie. Este ușor invadată de microorganisme și fermentează. În timp separă un depozit abundent (sarea cu 13 molecule de apă).

Se prescrie ca purgativ ușor; se administrează în doze de 30—60 g citrat de magneziu în două reprize la un interval de 30 minute. Pe etichetă se va indica doza (concentrația în citrat de magneziu).

Scanned with OKEN Scanner

Limonadele acide

Se prepară prin amestecarea a 20 g‰ acid mineral diluat (clorhidric, sulfuric, fosforic), sau 10 g‰ acid organic (citric, lactic, tartric) cu 75 g‰ sirop simplu și apă. Se evită folosirea vaselor metalice datorită acidității soluțiilor.

Acizii organici sînt mai bine suportați. Se recomandă ca băuturi răcoritoare în cazuri de febră. Sucurile obținute din fructe acide (lămîi, portocale) dau limonade cu gust foarte plăcut.

APE AROMATICE

Apele aromatice (aqua aromaticae) sînt soluții apoase de uleiuri volatile sau alte substanțe aromatice destinate a fi utilizate ca atare sau ca vehicul la prepararea unor medicamente de uz intern.

Apele aromatice se pot prepara prin distilare din plantele care conțin uleiuri volatile (esențe). Plantele trebuie să fie recoltate la timpul potrivit și alese părțile de plantă care conțin uleiuri volatile în cantități mai mari.

Plantele proaspete dau soluții cu miros mai plăcut și cu activitate terapeutică mai accentuată. Fac excepție scorțișoara și florile de tei, care dau produse mai bune dacă sînt uscate.

Un al doilea procedeu este prepararea prin dizolvarea în apă a uleiurilor volatile. Acestea trebuie să fie proaspete și să aibă mirosul și gustul caracteristic.

Uleiurile mai vechi se rezinifică sub influența aerului și luminii, se decolorează și capătă un miros neplăcut.

Vehiculul întrebuințat la prepararea apelor aromatice este apa distilată sau amestecul de apă și alcool.

În farmacie și în industrie, prepararea apelor aromatice se poate face prin antrenarea cu vapori de apă și prin dizolvarea directă a uleiurilor volatile în apă sau prin diluarea unor soluții alcoolice de esențe.

Prepararea prin antrenarea cu vapori este mai mult de domeniul industriei. Această operație poate fi făcută însă și în farmacie cu mijloace destul de simple.

Antrenarea cu vapori a esențelor poate fi realizată trecînd vapori de apă prin drogul mărunțit și care în prealabil se macerează cu apă sau cu un amestec de apă și alcool. La 10 g plantă se adaugă 100 ml apă, 100 ml alcool sau 200 ml amestec de părți egale de alcool și apă. Timpul de macerare poate varia de la 6 la

Scanned with OKEN Scanner

24 de ore, cînd țesutul vegetal se înmoaie favorizînd o mai ușoară eliberare a principiilor volatili. Operația se poate executa într-un dispozitiv (fig. 6).

Un exemplu de preparare a unei ape aromatice prin antrenare cu vapori este apa de tei după F.R.VII. 100 g produs vegetal mărunțit ca să treacă prin sita V se macerează 12 ore cu un amestec de 100 ml apă și 100 ml alcool, după care se distilează cu vapori de apă pînă ce se obțin 1 000 ml.

Dizolvarea uleiurilor volatile sau a substanțelor aromatice în apă fiartă și răcită la 35—40° se face după o prealabilă triturare a uleiului cu o cantitate de talc de 10 ori mai mare, adăugînd apa treptat. Amestecul se agită puternic 3 minute apoi din 5 în 5 minute timp de o oră după care se lasă în repaus la întuneric iar după 24 de ore se filtrează. Rezultă o soluție limpede sau slab opalescentă, care eventual se completează cu apă la greutatea prescrisă.

La preparare dacă nu se precizează raportul dintre uleiul volatil sau altă substanță aromatică și apă se folosește proporția 1‰ (g/g).

După F.R.IX nu se admite prepararea apelor aromatice din soluții alcoolice de uleiuri volatile sau prin solubilizarea uleiurilor volatile cu polisorbat 80. La condițiile de puritate sînt prevăzute două probe care permit cercetarea prezenței alcoolului și a substanțelor tensioactive.

Prepararea prin dizolvare a uleiurilor aromatice în alcool și diluarea soluției alcoolice cu apă se face preparînd o soluție alcoolică din 1 g ulei volatil și alcool etilic în cantitate necesară pentru a se obține 100 ml. Soluția alcoolică servește apoi la prepararea apei aromatice respective. Aceasta se obține amestecînd 3 ml soluție alcoolică de ulei volatil cu 97 ml apă proaspăt fiartă și răcită la 40—45°. Adăugarea apei se face în porțiuni mici și agitînd. După aceea se filtrează. În acest fel se prepară apa de fenicul, apa de melisă și apa de mentă (după F.R.VII).

Dispersarea uleiului volatil se poate face și prin intermediul polisorbatului 80, cînd se obține o soluție concentrată care se diluează 1 : 10 spre a obține un preparat asemănător cu produsele oficinale.

În Farmacopeea Română ediția a VIII-a formula este: *Aetheroleum* 1 g, *talcum* 10 g, *aqua q.s.* ad. 1 000 g.

Se triturează la mojar uleiul volatil cu talcul, apoi se agită puternic cu apa fiartă și răcită la 35—40°. Se lasă în contact 24 de ore, agitînd din cînd în cînd, apoi se filtrează pînă se obține o soluție limpede sau slab opalescentă.

Scanned with OKEN Scanner

Ca agenți de dispersie se folosesc diferite substanțe inerte, dintre care cele mai apreciate sînt talcul și hîrtia de filtru, care dispersează uleiul volatil în particule foarte fine, mărindu-i suprafața de contact și ușurînd dizolvarea acestuia în apă. În același timp, acești agenți de dispersie au și rolul de a clarifica soluția.

Uleiul volatil se dispersează cu talc sau hîrtie de filtru uscată și bine mărunțită, după care se adaugă treptat și în mici porțiuni apă distilată proaspăt fiartă și răcită la 35—40°. Apa se fierbe pentru a îndepărta aerul, bioxidul de carbon care pot provoca alterarea produsului. Se lucrează cu apă caldă, pentru a ușura dizolvarea esenței. După aceea soluția se filtrează prin hîrtie de filtru umezită.

Soluțiile astfel obținute sînt denumite și ape aromatice artificiale, deoarece nu se pleacă de la produsul vegetal. Prepararea apelor aromatice prin dizolvarea uleiurilor volatile în apă este avantajoasă, deoarece se poate executa destul de rapid în raport cu consumul și nu este nevoie de o aparatură.

În industrie se prepară soluții concentrate de ulei volatil în amestec de alcool și apă. Din aceste soluții concentrate se prepară în farmacie cu ușurință ape aromatice prin simpla diluare cu apă distilată. Cel mai des se folosesc în acest scop apele aromatice denumite decemplex care trebuie diluate de 10 ori.

Un capitol aparte în cadrul apelor aromatice îl formează așa-numitele ape cianhidrinice. Prin ape cianhidrinice se înțeleg apele aromatice care conțin acid cianhidric de obicei în proporție de 1‰. Prepararea acestora se poate face fie prin antrenarea cu vapori de apă a acidului cianhidric care se află în unele vegetale legat ca glicozid, fie prin dizolvarea directă a benzaldehidcianhidrinei într-un amestec hidroalcoolic.

Soluția de benzaldehidcianhidrină după F.R.VII se prepară din:

Benzaldehydcyanhydrinum	0,55	g
Alcoholum	25	g
Aqua q.s. ad	100	g

Benzaldehidcianhidrina se dizolvă în alcool, soluția se completează cu apă. Diluarea se face avînd grijă ca titrul soluției finale să fie de 1 g ‰ acid cianhidric.

Cantitatea de benzaldehidcianhidrină care se ia în lucru este în exces, deoarece acest produs se alterează ușor.

Alcoolul favorizează dizolvarea benzaldehidcianhidrinei și stabilizează soluția.

Scanned with OKEN Scanner

Micşorînd cantitatea de alcool, echilibrul dintre componente se deplasează spre formarea unei cantităţi mai mari de acid cianhidric liber.

Apele aromatice sînt lichide, incolore, limpezi sau slab opalescente, cu mirosul şi gustul uleiului volatil sau al substanţei aromatice folosite la preparare şi cu reacţie neutră sau slab acidă. Apele aromatice nu trebuie să fie alcaline, să nu aibă urme de metale grele şi să nu lase după evaporare un reziduu ponderabil.

Conservarea apelor aromatice se face în sticle bine închise şi în loc răcoros. Apele aromatice sînt uşor alterabile, deoarece componentele volatile se oxidează în prezenţa aerului şi luminii, iar microorganismele găsesc un mediu bun de dezvoltare. Apele aromatice care conţin flocoane, mucegaiuri, prezintă miros modificat sau şi-au pierdut aroma nu se mai folosesc. Apele aromatice se prepară în cantităţi mici, pentru cel mult 6 luni.

SOLUŢII ALCOOLICE

Soluţiile alcoolice sînt preparate lichide care au ca vehicul alcoolul etilic în care se dizolvă diferite substanţe anorganice sau organice, uleiuri volatile, rezine etc.

Se poate face o diferenţiere a acestor soluţii în spirturi, alcoolate, soluţii alcoolice şi elixire.

Spirturile sînt preparate obţinute prin dizolvarea unor uleiuri volatile sau produse aromatice în alcool de diferite concentraţii (în general de 80°). Astfel se pot exemplifica: spirt de mentă, spirt de melisă, spirt de muştar, spirt camforat. Sub denumirea de spirt sînt trecute în farmacopei şi o serie de soluţii alcoolice de substanţe (spirt de amoniac, anisat, spirt de săpun, spirt de eter ferat).

Alcoolatele sînt preparate extractive alcoolice, obţinute prin macerare şi distilare din plante proaspete sau uscate care conţin uleiuri volatile. Sînt lichide incolore, limpezi, volatile mai uşoare cu apa, au miros aromatic puternic care îl maschează pe cel al alcoolului. La adăugarea de apă se tulbură.

Soluţiile alcoolice sînt preparate care conţin substanţe medicamentoase dizolvate în alcool de diferite concentraţii (soluţie alcoolică de iod iodurat, soluţie alcoolică de nitroglicerină 1‰ etc.).

În farmacopee nu se face deosebire între spirturi şi soluţiile alcoolice propriu-zise, toate preparatele fiind trecute sub denumirea de soluţii alcoolice.

Scanned with OKEN Scanner

Elixirele sînt medicamente lichide care conțin o anumită proporție de alcool alături de apă și glicerină, vehicul folosit pentru dizolvarea unei substanțe aromatice sau medicamentoase. Concentrația alcoolică variază între 15 și 50°. Aceste preparate se administrează intern. Elixirele prezintă avantajul că pot constitui vehicule corespunzătoare pentru unele substanțe mai puțin solubile în apă și prin faptul că se conservă mai bine decît soluțiile apoase.

Alcoolul etilic (alcool concentrat, alcool rectificat) întrebuințat la prepararea medicamentelor, este un lichid limpede, incolor, volatil, cu punct de fierbere 78,5°, cu conținut în alcool de 95% în volume și 92,5% în grame. Este miscibil în orice proporții cu apa și cu alți solvenți polari sau nepolari, dînd soluții clare. Dizolvă numeroase substanțe de natură anorganică și organică, de exemplu, clorură ferică, iod, săpun de potasiu, uleiuri volatile, rezine, glicozide, alcaloizi, clorofilă, materii colorante, substanțe amare, taninuri, dar nu dizolvă grăsimi, pectine, gume, proteine.

Diluarea alcoolului. În cele mai multe cazuri se utilizează amestecuri de alcool și apă, de diferite concentrații.

Pentru diluarea alcoolului cu apă, sau amestecarea a două soluții alcoolice de concentrații diferite, se pot aplica formulele de calcul:

$$X = P \cdot \frac{b}{a} \qquad x = P \cdot \frac{b-a}{a-c}$$

în care:

x = cantitatea, în grame, din soluția alcoolică mai concentrată;
P — cantitatea, în grame, de soluție hidroalcoolică ce se prepară;
a = cantitatea, în procente de greutate a soluției alcoolice care se diluează;
b = cantitatea, în procente de greutate a soluției alcoolice, care se obține;
c = cantitatea, în procente de greutate a alcoolului mai diluat.

Prin calcul se pot transforma procentele în volume, în procente în greutate, după următoarele formule:

$$g = \frac{v \cdot 0{,}79245}{s} \qquad v = \frac{g \cdot s}{0{,}79425}$$

în care:

g = procentul în greutate;
v = procentul în volume;
s = greutatea specifică a lichidului la 15° și 0,79425 greutatea specifică a alcoolului la 15°.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru preparatele oficinale, unde se utilizează alcool diluat, fără ca să se specifice concentrația, farmacopeea prevede să se folosească alcool de 70°.

Soluțiile alcoolice se prepară prin dizolvarea sau amestecarea substanțelor active cu alcool de anumită concentrație și prin distilarea sau antrenarea cu vapori de alcool a principiilor volatile.

Dizolvarea sau amestecarea se realizează ținînd seama de factorii și regulile generale indicate pentru soluții. Se lucrează în vase uscate.

Sînt lichide incolore sau slab colorate și cu mirosul caracteristic al componentelor.

Verificarea calității soluțiilor alcoolice se face după farmacopee determinînd conținutul în alcool și în substanțe active.

Soluțiile alcoolice sînt mai stabile decît cele apoase. Soluțiile hidroalcoolice diluate pot suferi fermentația acetică, sub influența microorganismelor și în prezența agenților atmosferici. Se păstrează în vase de sticlă bine astupate, ferite de lumină și căldură.

Soluțiile alcoolice se folosesc ca medicamente, pentru uz intern, în scop terapeutic sau ca agenți de aromatizare și pentru uz extern în gargarisme, fricțiuni, linimente.

Exemple de soluții alcoolice

În continuare sînt prezentate soluțiile alcoolice oficinale sau care se prescriu mai frecvent.

Alcool diluat (Acoholum dilutum)

Alcoholum	67,5 g	
Aqua destillata	32,5 g	F.R.IX

Alcoolul diluat conține 70% v/v sau 62,4% g/g C_2H_5OH.

Lichid incolor, limpede cu miros caracteristic și gust arzător. Se amestecă în orice proporție cu apă, acetonă și glicerină. Cînd se prescrie alcool diluat, fără altă specificație, se va elibera „Alcoholum dilutum".

Se folosește în farmacie la prepararea tincturilor și extractelor.

Intern acționează ca excitant, stimulent general și nervos, formează vehiculul unor poțiuni. Extern este revulsiv și antiseptic fiind prescris sub formă de compresii, loțiuni și fricții.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie alcoolică de camfor 10%
(Solutio camphorae spirituosa 10%)
Spirt camforat

Camphora	10 g	
Alcohol aethylicus	70 g	
Aqua q.s. ad	100 g	F.R.IX

Camforul mărunţit se dizolvă în alcool, se adaugă apa în mici porţiuni sub agitare şi se filtrează. Această ordine de amestecare trebuie respectată deoarece dacă se amestecă mai întîi apa cu alcoolul şi apoi se dizolvă camforul, dizolvarea se face foarte greu.

Soluţie limpede, incoloră, cu miros de camfor şi D = 0,873—0,883.

Se păstrează în vase bine închise, la loc răcoros.

Soluţia alcoolică de camfor se întrebuinţează extern în fricţii, comprese umede, loţiuni, ca revulsiv în dureri reumatismale, gripă, răceli etc., calmant al pruritului şi antiseptic cu acţiune locală în diverse afecţiuni dermatologice, degerături, cosmetică.

Soluţie de clorură de amoniu anisată
(Solutio ammonii chloridi anisata)

Aetheroleum anisi	2 g	
Ammonium chloratum	6 g	
Alcoholum	52 g	
Aqua q.s. ad	100 g	F.R.IX

Uleiul de anason se dizolvă în alcool, iar clorura de amoniu în 40 g apă şi soluţiile se amestecă adăugînd soluţia a doua în mici porţiuni peste prima şi sub agitare. După un repaus de 24 ore se filtrează.

Pentru a obţine soluţia uleiului de anason trebuie respectată ordinea de amestecare indicată.

În Farmacopeile mai vechi, printre care şi F.R.VII, figura aşa-numitul spirt de amoniac anisat care se prepară după formula: ulei de anason 3 g, alcool 77 g şi amoniac diluat 20 g. Această soluţie are un pH alcalin şi dă unele incompatibilităţi, cum ar fi precipitarea alcaloizilor bază din infuzii sau decocturi.

Spirtul de clorură de amoniu anisat este limpede sau slab opalescent, slab gălbui, cu miros de anason, are reacţie acidă (pH = 4,8—5,2) şi D = 0,910—0,920.

Se păstrează în sticle bine închise, ferit de lumină. Sub influenţa luminii soluţia se îngălbeneşte. Păstrat la temperatura de 8—10° apare în soluţie un precipitat care la 20—25° se redizolvă.

Scanned with OKEN Scanner

Este un expectorant care se prescrie în bronșite acute și subacute împreună cu alte componente sub formă de infuzii și decocturi. În plus maschează gustul și mirosul unor medicamente. Cînd se prescrie „Spirt de amoniac anisat“ se va elibera aceeași cantitate de *Solutio ammonii chloridi anisata.*

Soluție alcoolică de eter 25%
(Solutio aetheris spirituosa 25%)

Aether	25 g	
Alcoholum	75 g	F.R.IX

Se cîntărește alcoolul într-un flacon de 150 g. Se adaugă eterul și se agită pentru omogenizare.

Soluție limpede, incoloră, volatilă, ușor inflamabilă, cu miros de eter și alcool, cu reacție neutră. D=0,792—0,795. Se conservă în flacoane bine închise, la rece.

Este antispastic și analgezic, prescris în colici biliare, gastralgii, sub formă de picături sau poțiuni calmante asociat cu alte componente.

Soluție alcoolică de iod iodurat
(Solutio iodi spirituosa)

Tinctură de iod			
Iodum		2 g	
Kalii iodidum		3 g	
Alcoholum 50°	*q.s.* ad	100 g	F.R.IX

Conține 95—105% iod și 95—105% iodură de potasiu față de cantitățile prescrise.

Iodul și iodura de potasiu se dizolvă într-o cantitate mică de alcool 50°, apoi se completează la 100 g cu restul de alcool diluat.

Soluția alcoolică de iod iodurat este numită impropriu tinctură de iod, denumire tradițională și prevăzută încă în unele farmacopee.

Concentrația în iod a soluției alcoolice de iod iodurat variază după diferite farmacopei între 2—10%. F.R. VIII prevedea și o soluție alcoolică de iod concentrată cu iod 6,5%, iodură de potasiu 2,5% și alcool de 90°.

Dizolvarea iodului se produce mai ușor într-o soluție concentrată de iodură de sodiu care apoi se diluează cu alcool. Iodura de

Scanned with OKEN Scanner

sodiu are și rolul de stabilizant, deoarece împiedică formarea acidului iodhidric.

Soluție limpede, de culoare brună, cu miros de iod și alcool. Amestecată cu jumătate de volum de apă dă o tulbureală pronunțată.

Cînd se prescrie „tinctura de iod" sau „soluția alcoolică de iod-iodurat", fără altă specificare, se va elibera *solutio iodi spirituosa* (soluția alcoolică de iod-iodurat).

Este antiseptic, micostatic cu acțiune topică și revulsiv, prescris în piodermite și dermatomicoze sub formă de tamponări.

Soluție alcoolică de iod cu 10% guaiacol
(Solutio iodi spirituosa cum 10% guajacolum)

Guajacolum	10 g
Solutio iodi spirituoasa	90 g

Este antiseptic și revulsiv prescris în dureri reumatismale, sciatică, artralgii, nevralgii diverse sub formă de badijonări. Trebuie să corespundă normei de calitate din fișa tehnică elaborată de I.C.S.M.C.F.

Soluție alcoolică de săpun
(Spiritus saponatus)

Spirt saponat		
Sapo kalinus	15 g	
Alcohol aethylicus	50 g	
Aqua	34 g	
Aetheroleum lavandulae	V gtt	F.R. VII

Săpunul se dizolvă în amestecul de apă și alcool și se adaugă uleiul de lavandă, se agită și după 24 ore se filtrează.

Lichid ușor gălbui cu miros de levănțică care spumifică abundent la agitare.

Se folosește pentru emulsionarea unor componente lichide, nemiscibile cu apa, în medicamente destinate aplicării pe piele (linimente, unguente). Este incompatibil cu agenții cationici.

Soluția alcoolică de ulei de levănțică
(Solutio aetherolei lavandulae spirituosa)

Aetheroleum Lavandulae	1 g
Alcoholum 80°	99 g

Scanned with OKEN Scanner

Se prescrie ca revulsiv în fricţii. Trebuie să corespundă normei de calitate din fişa tehnică elaborată de I.C.S.M.C.F.

Soluţie alcoolică de ulei de mentă 5%
(Solutio aetherolei menthae spirituosa 5%)

După F.R.IX conţine 94—106% ulei de mentă faţă de cantitatea prescrisă.

Uleiul de mentă se dizolvă în 90 g alcool şi se completează la 100 g.

Soluţie limpede incoloră, cu gust şi miros pronunţat de ulei de mentă. D=0,812—0,822.

Se conservă în flacoane bine închise, la loc răcoros, ferit de lumină.

Este antivomitiv, carminativ, slab prescris în greţuri, vărsături, crampe intestinale sub formă de picături sau poţiuni calmante. Extern se foloseşte în gargarisme pentru dezinfecţia gurii şi pentru dezodorizarea halenei fetide.

Soluţie alcoolică de ulei de muştar (Spiritus Sinapis)

Spirt de muştar		
Oleum Sinapis	2 g	
Spiritus 95°	98 g	F.R.VII

Componentele se amestecă.

Esenţa de muştar naturală este constituită din izosulfocianat de alil alături de mici cantităţi de cianură de etil şi sulfură de carbon, iar cea sintetică este formată numai din izosulfocianat de alil.

Lichid limpede, fără culoare, are miros caracteristic de ulei volatil de muştar. D=0,818—0,822.

Din cauza reacţiilor care duc la inactivarea produşilor se recomandă prepararea în cantităţi mici şi la nevoie. Se păstrează în flacoane bine închise.

Se utilizează sub formă de frecţii ca revulsiv puternic, rubrefiant în reumatism.

SOLUŢII ULEIOASE

Soluţiile uleioase medicamentoase sînt constituite din substanţe medicamentoase dizolvate într-un ulei gras. Aceste preparate denumite şi uleiuri medicamentoase *(olea medicata)* sînt destinate întrebuinţării interne sau externe. Sînt soluţii obişnuite sau soluţii extractive.

Scanned with OKEN Scanner

Ca materii prime se folosesc uleiuri vegetale alimentare (floarea-soarelui, dovleac, migdale, măsline, sesam, mac), ulei gras animal (ulei de peşte), ulei mineral (ulei de parafină). Aceste uleiuri trebuie să se menţină lichide la temperatura obişnuită, să fie limpezi, să aibă mirosul şi gustul caracteristic, nerînced. Produsele rîncede, oxidate sub acţiunea oxigenului, umidităţii, luminei, cu aciditate crescută şi miros neplăcut, nu se întrebuinţează la prepararea medicamentelor.

În farmacopee figurează: uleiul de floarea-soarelui, uleiul de in, uleiul de ricin, uleiul de peşte şi uleiul de parafină.

Uleiul de floarea-soarelui. Este un ulei gras provenit din seminţele plantei *Helianthus anuus* constituit din gliceridele acizilor oleic şi linoleic. Este un lichid limpede la temperaturi peste 15°. Sub 15° capătă o uşoară opalescenţă care trebuie să dispară prin încălzire la 40°. Este slab colorat în galben, cu gust dulceag şi miros slab caracteristic, dar nu rînced.

Miscibil în orice proporţii cu benzină, cloroform, eter, ulei de terebentină, greu solubil în alcool şi insolubil în apă.

Trebuie să nu fie amestecat cu alte uleiuri (bumbac, cînepă, crucifere) şi să nu fie rînced, farmacopeea prevăzînd probe de urmărirea purităţii în acest sens.

Este vehiculul uleios cel mai mult utilizat la prepararea formelor farmaceutice.

Dat fiind că are în conţinutul său 85% acizi nesaturaţi din care 60—65% acid linoleic, prezintă un indice de iod ridicat 119—136 şi este uşor autooxidabil.

Se foloseşte la prepararea soluţiilor de uz extern, ulei de hiosciam, ulei de sunătoare, picături pentru nas, chiar cînd este prescris uleiul de parafină, a linimentelor şi a unor emulsii, soluţiilor şi suspensiilor injectabile uleioase.

Pentru preparatele injectabile se foloseşte numai ulei de floarea-soarelui neutralizat şi sterilizat. Dacă uleiul de floarea-soarelui are indicele de aciditate mai mic sau egal cu 0,25, neutralizarea nu mai este necesară. La prepararea soluţiilor injectabile se admite şi folosirea uleiului de arahide steril cu indice de aciditate de cel mult 0,25.

Ulei de in (Oleum Lini)

După F.R.IX uleiul de in este un ulei gras obţinut prin presarea la rece a seminţelor plantei *Linum usitatissimum.*

Lichid limpede, galben, cu miros caracteristic şi gust slab perceptibil. D = 0,925—0,936. Farmacopeea menţionează pentru uleiul

Scanned with OKEN Scanner

de in un indice de aciditate — cel mult 4 —, indice de saponificare 184—195, indice de iod 167—200 și indice de peroxid cel mult 3,5.

Uleiul de in întins în strat subțire pe o placă de sticlă și ținut la temperatura obișnuită, timp de o săptămînă, formează o peliculă elastică, flexibilă și transparentă.

Răcit la —16° rămîne limpede.

Este constituit din gliceride ale acizilor grași în special ale acizilor linolenic, linoleic și oleic cu cantități mici de acizi stearic și palmitic.

Este greu solubil în alcool (1 : 40 în alcool absolut), miscibil în orice proporție cu eter, cloroform, benzină și ulei de terebentină.

Se utilizează la prepararea linimentului oleocalcar, a soluției de crezol saponat.

Se conservă în flacoane pline, închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

Ulei de ricin (Oleum Ricini)

F.R.IX menționează uleiul de ricin ca un ulei gras obținut prin presare la rece și tratare cu vapori de apă din semințele plantei *Ricinus communis*.

Conține trigliceride ale acidului ricinoleic (acid 12-hidroxioleic) 80% și cantități mici de gliceride ale altor acizi grași (oleic, linoleic, stearic și 9,10-dihidroxistearic).

Lichid uleios, limpede, vîscos, aproape incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic și gust neplăcut. Prin răcire la 0° se tulbură iar la —16° se solidifică într-o masă albicioasă.

Miscibil în orice proporție cu alcool absolut, acid acetic, cloroform și eter. Are densitatea 0,956—0,966, indice de refracție 1,477—1,480, indice de aciditate cel mult 3, indice de saponificare 176—186, indice de iod 80—88.

Uleiul de ricin este folosit în farmacie pentru acțiunea sa purgativă la prepararea unor unguente și ca materie primă la prepararea unor săpunuri.

Se conservă în flacoane bine închise, pline, la loc răcoros, ferit de lumină.

În afară de acestea se mai pot folosi și alte uleiuri vegetale alimentare cum sînt uleiul de germeni de porumb, de măsline, de soia.

Scanned with OKEN Scanner

Ulei de germeni de porumb

Ulei fix obținut prin separare (în cursul preparării amidonului de porumb) din embrionii de porumb.

Conține gliceride ale acizilor linoleic și oleic cu mici proporții de gliceride ale acizilor grași (palmitic, stearic).

Lichid limpede, galben-portocaliu deschis, cu miros slab caracteristic.

Este greu solubil în alcool, miscibil cu eterul, cloroformul și benzina.

Ulei de măsline

Este un ulei fix obținut prin presarea fructelor de *Olea Europoea*, constituit din gliceride ale acizilor nesaturați, din care mai mulți acizi grași esențiali (acid oleic 45%, acid linoleic 50%, acid linolenic 3%).

Lichid galben sau galben-verzui, cu miros slab plăcut și gust caracteristic slab dulceag.

Foarte puțin solubil în alcool, este miscibil cu eterul, cloroformul și benzina.

Are densitate 0,910—0,913, indice de aciditate 1,4605—1,4635. La rece se solidifică.

Datorită proporției mari de gliceride ale acidului oleic este expus rîncezirii rapide și este greu de conservat.

Ulei de soia

Ulei fix obținut prin presare din boabele plantei *(Soja hispida)* sau prin extracție cu solvenți. Conține o mare proporție de acizi grași nesaturați (mai ales linoleic) cît și cantități însemnate de lecitine, sterine, fermenți și vitamine liposolubile (A, E și K).

Are un indice de iod apropiat de 120.

Ulei de pește (Untură de pește)

Oleum jecoris

După F.R.IX este un ulei gras purificat prin răcire la 0°, obținut din ficatul proaspăt sau conservat prin frig al peștelui *Gadus morrhua* și al altor specii de *Gadus*, cu un conținut de cel puțin 850 U.I. vitamina A/g.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid uleios limpede, galben deschis, cu miros și gust de pește. Greu solubil în alcool este miscibil cu eterul și cloroformul. Are densitatea 0,918—0,928, indice de refracție 1,478—1,484, indice de aciditate cel mult 2, indice de saponificare 180—196, indice de iod 150—175.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină, la loc răcoros.

Ulei de parafină (Parafini lichidi)

Parafinum liquidum

După F.R.IX parafina lichidă este un amestec de hidrocarburi saturate lichide, obținut din distilarea petrolului.

Compoziția uleiului de parafină variază dependent de sursa petrolului.

Lichid transparent incolor, fără miros și fără gust, lipsit de fluorescență, cu punct de fierbere peste 360°.

Practic insolubil în apă, solubil în eter, benzen, benzină, cloroform și sulfură de carbon. Se amestecă în orice proporție cu uleiurile grase (în afară de uleiul de ricin) și uleiurile volatile. Are densitatea 0,860—0,900, vîscozitatea cel puțin 100 Cp (20°), determinată cu vîscozimetrul Höppler.

Este utilizat ca solvent, component în emulsii și unguente, lubrifiant pentru instrumente chirurgicale.

„Uleiul de parafină ușor" este un amestec de hidrocarburi lichide obținute prin distilare din petrol.

Lichid uleios, transparent, incolor, aproape inodor și insipid. Insolubil în apă și alcool, solubil în eter și cloroform, miscibil cu uleiurile fixe și volatile. Nu prezintă fluorescență.

Este utilizat ca vehicul pentru soluțiile uleioase. Este contraindicat în soluții pentru nas, deoarece inhibă acțiunea ciliară și poate provoca pneumonie lipoidică.

Substanțele medicamentoase utilizate la prepararea uleiurilor medicinale pot fi de natură chimică anorganică (iod, bismut liposolubil), organică (camfor, alcaloizi baze, uleiuri volatile, rezine). Toate aceste substanțe trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzute de farmacopee sau tratate de specialitate, să fie uscate, lipsite de umiditate, altfel produc soluții tulburi.

Uleiurile medicamentoase se obțin prin dizolvarea directă a substanțelor medicamentoase solubile sau miscibile în uleiul gras sau prin extracția principiilor active din produsele vegetale sau animale cu ulei gras sau cu un solvent volatil miscibil cu uleiul.

Scanned with OKEN Scanner

Dizolvarea se face la rece sau cînd substanţele sînt mai greu solubile la cald. Încălzirea are loc în vase închise. În unele împrejurări substanţa activă se dizolvă într-un solvent apropiat, obişnuit în eter şi soluţia se amestecă cu uleiul. Eterul socotit intermediu pentru dizolvare poate să rămînă în soluţie sau se îndepărtează prin încălzire.

În cazul unor alcaloizi baze, mai greu solubili în ulei, se recurge la neutralizare cu acid oleic cînd rezultă oleaţi de alcaloizi cu solubilitate crescută.

Filtrarea soluţiilor uleioase este o operaţie mai dificilă şi se face prin hîrtie de filtru, în prealabil uscată la 100° şi în pîlnii de filtrare la cald pentru a se diminua vîscozitatea uleiului. Cînd unele componente se degradează la cald se recomandă filtrarea sub vid sau cu presiune. Extracţia principiilor din plante se face prin macerație simplă (în cazul principiilor aromatice volatile), sau prin macerație însoţită de digestie. Materia vegetală din care se extrag principii medicamentoşi, poate fi uscată (foi de beladona, hiosciam), sau proaspătă (hiperic), suficient de mărunţită, pentru ca extracţia principiilor medicamentoşi să se facă în condiţii optime.

Dacă uleiurile obţinute sînt tulburi datorită prezenţei unei cantităţi de apă aceasta se îndepărtează prin adăugarea de substanţe anhidrizante care după agitare se separă prin filtrare. Sulfatul de sodiu calcinat poate fi folosit în acest scop.

Uleiurile medicamentoase, dependent de principiile active ce le conţin, sînt lichide, mai mult sau mai puţin vîscoase, colorate, cu miros şi gust caracteristic.

Verificarea calităţii uleiurilor medicamentoase constă în determinarea calitativă şi cantitativă a uleiului şi a substanţelor active. Identificarea şi dozarea se fac după prealabilă separare a componentelor, cu solvenţii potriviţi, iar în soluţiile respective se determină componentele ce interesează.

Uleiurile, cu sau fără substanţe medicamentoase, se alterează în contact cu aerul, oxigenul, lumina şi umiditatea. Sub acţiunea acestor agenţi, ele rîncezesc, capătă miros şi gust neplăcut şi devin iritante.

Alterarea uleiurilor poate fi accelerată de prezenţa microorganismelor.

Uleiurile medicamentoase se păstrează în vase pline, bine închise, ferite de lumină, la loc uscat şi la temperatură scăzută. La o temperatură mai joasă, sub 10°, uleiurile se tulbură, separînd

Scanned with OKEN Scanner

acizi graşi superiori. Un astfel de ulei se încălzeşte uşor şi se agită pînă la dizolvare.

Eliberarea uleiurilor medicamentoase se face în flacoane uscate, lipsite de umiditate.

Exemple de soluţii uleioase

Ulei de Hiosciam (Oleum Hyoscyami)

Folium Hyoscyami (VII)		10 g	
Alcoholum		10 g	
Solutio ammonii hydroxydi		3 g	
Oleum Helianthi	*q.s.* ad	100 g	F.R.VIII

Frunzele de hiosciam mărunţite se aduc într-un vas de sticlă rezistent la încălzire, sau de fier smălţuit, se umectează cu amestecul de alcool şi amoniac şi se macerează în vas acoperit 12 ore la temperatura camerei amestecînd din cînd în cînd. După macerare se adaugă uleiul de floarea-soarelui şi se încălzeşte pe baia de apă, amestecînd des pînă la evaporarea alcoolului şi amoniacului.

Se adaugă sulfatul de sodiu uscat, se agită şi se lasă 24 ore în repaus. Se decantează soluţia extractivă, reziduul se presează, se completează la 100 g cu ulei de floarea-soarelui şi se filtrează.

Macerarea frunzelor de hiosciam se face în vas acoperit pentru a nu se evapora alcoolul şi amoniacul.

Amestecul de amoniac şi alcool pătrund în interiorul celulelor prin difuziune şi osmoză; amoniacul pune în libertate alcaloizii bază care se dizolvă în ulei; sulfatul de sodiu se foloseşte pentru deshidratare.

Încălzirea amestecului pentru îndepărtarea alcoolului şi amoniacului se face pe baia de apă la o temperatură de maximum 60° timp de cca 6 ore. Se cunoaşte că alcoolul şi amoniacul au fost îndepărtaţi prin aceea că frunzele devin aproape uscate şi se sfărîmă uşor prin apăsare.

Calmant local, se foloseşte singur sau asociat în dureri reumatismale sub formă de fricţii uşoare pe locurile dureroase, după care regiunea fricţionată se acoperă cu o compresă uscată caldă.

Ulei de hiosciam compus (Oleum hyosciami compositum)

Balsam Tranquille

Oleum Hyosciami	99,6 ml	
Oleum Lavandulae	0,1 ml	
Oleum Menthae	0,1 ml	
Oleum Rosmarini	0,1 ml	
Oleum Thymi	0,1 ml	F.R.VII

Scanned with OKEN Scanner

Calmant local, indicat în dureri reumatismale. Fricții ușoare pe locurile dureroase, după care regiunea fricționată se acoperă cu o compresă uscată caldă.

Ulei gomenolat 1% și 2% (Oleum gomenolatum 1% și 2%)

Oleum Niaouli	1 sau 2 g
Oleum Helianthi	99 sau 89 g

Slab antiseptic și emolient, indicat în rinite și rinofaringite. Se instilează 1—2 picături în fiecare nară, o dată sau de mai multe ori pe zi, de obicei la adulți. Trebuie să corespundă normelor de calitate din fișa I.C.S.M.C.F.

Ulei mentolat 1% (Oleum mentholi 1%)

Mentholi	1 g
Oleum Helianthi	99 g

Antiseptic local, indicat în rinofaringite și rinite hipertrofice. Se instilează 1—2 picături în fiecare nară o dată sau de mai multe ori pe zi.

Trebuie să corespundă condițiilor de calitate din fișa tehnică I.C.S.M.C.F.

Băile sînt soluții foarte diluate de substanțe medicamentoase sau antiseptice și de curățire. Pentru băile obișnuite se folosesc 150—250 litri de apă, pentru copii cca 150 litri iar pentru sugari 20—30 litri. Temperatura soluțiilor poate diferi: 35—40° (băi calde), 25—35° (băi călduțe), 10—20° (băi reci).

Se eliberează substanțele active care se dizolvă de către bolnav în cantitatea prevăzută de apă.

Exemplele de mai jos reprezintă cantități de substanțe care urmează să se dizolve în 150 litri apă.

Băi cu substanțe acide pot conține acid clorhidric diluat 450—500 ml, sau acid boric 1 800—2 000 g, sau acid tanic 60—90 g.

Băi alcaline pot conține carbonat de sodiu 250 g sau borax 50 g.

Băi saline: cu clorură de sodiu 1 350 g (cînd rezultă o soluție izotonică) sau care conțin amestecuri de cloruri, carbonați, sulfați).

Băi cu sulf. Se adaugă cîte 60 g sulfat acid de sodiu și tiosulfat de sodiu cînd rezultă sulf coloidal. Se prescriu și băi sulfurate cu polisulfură de potasiu 100 g.

Scanned with OKEN Scanner

Băile carbogazoase conțin bicarbonat de sodiu 100 g și acid tartric 286 g.

Băile astringente se prepară cu alaun 225—250 g.

Băile revulsive se prepară cu făină de muștar 350 g.

SOLUȚII PENTRU UZ EXTERN

Soluțiile pentru uz extern se aplică pe piele sau mucoase și au ca vehicul apa, amestecuri hidroalcoolice, mai rar uleiuri în care se dizolvă substanțe cu rol antiseptic, analgezic, cicatrizant etc. Se întîlnesc diferite preparate denumite băi, spălături, gargarisme, colutorii, erine, inhalații, pulverizații, clisme etc.

Spălăturile, numite loțiuni, irigații sînt soluții destinate să spele anumîte părți ale corpului. Sînt soluții în general diluate care au ca vehicul apa, amestecuri hidroalcoolice, soluții extractive în care se dizolvă diferiți compuși chimici, anorganici și organici.

Spălăturile bucale sau *apele de gură* sînt soluții apoase folosite pentru clătirea gurii cu efect deodorant, antiseptic și răcoritor, avînd o acțiune de scurtă durată.

Gargarismele sînt soluții apoase destinate spălării gurii și faringelui. Lichidul este barbotat cu aer din plămîni un timp scurt după care se îndepărtează, evitîndu-se înghițirea. Aceste preparate au în general o acțiune dezinfectantă, lichidul spală regiunea bucofaringiană și datorită acțiunii mecanice se îndepărtează falsele membrane și se ajunge la îndepărtarea senzației de uscăciune și a mirosului fetid.

Soluțiile care se folosesc ca spălături, fie se îmbibă în tifon sau vată și cu aceasta se masează ușor suprafața pielii sau locul bolnav, fie se lasă să curgă pe locul bolnav.

Compresele sînt aplicații umede cu ajutorul unei bucăți de pînză sau de tifon care după umectare se aplică pe regiunea de tratat. Deasupra se aplică gutapercă, hîrtie pergaminată pe de o parte pentru a menține temperatura pe care o are compresa, pe de altă parte pentru a împiedica evaporarea lichidului.

Compresele umede și reci sînt denumite și prișnițe.

Soluțiile pentru gură (spălături bucale, ape de gură, gargarisme) sînt soluții utilizate pentru spălarea cavității bucale. Aceste soluții conțin diferite substanțe: anestezice ca pantocaina sau anestezina, compuși ce pun în libertate oxigenul și care sînt folosiți pentru efectul lor dezodorizant și bactericid: peroxizi, perboranți, permanganați, clorat de potasiu, substanțe care pun în libertate clorul, sînt folosite pentru acțiunea lor germicidă: hipoclorit de

Scanned with OKEN Scanner

sodiu, cloramina T, substanţe colorante: violet de genţiana, care acţionează asupra unor ciuperci, antibiotice.

Apele de gură conţin: salol, acid benzoic, acid salicilic, formol, timol, eucaliptol, acid boric, fenosalil, uleiuri volatile, terpineol în diferite vehicule, alcool 50—80% cu sau fără glicerină etc.

Cele mai multe ape de gură au o reacţie uşor alcalină deoarece soluţiile alcaline sînt mai eficace pentru a dizolva şi înlătura mucusul şi saliva (pH 7—9,5). Soluţiile puternic alcaline nu sînt indicate deoarece pot produce vătămări tisulare şi distrugerea membranei mucoase din gură şi gît. Totodată şi soluţiile acide trebuie administrate cu atenţie deoarece au efecte dăunătoare asupra tartrului dentar.

Soluţiile de florură de sodiu 2% se folosesc pentru aplicaţii locale pentru a reduce cariile dentare în special la copii. O linguriţă peroxid de sodiu la jumătate pahar de apă este un bun dezodorizant prin apa oxigenată pe care o dezvoltă.

Colutoriile sînt soluţii medicamentoase de consistenţă siropoasă sau lichidă destinate badijonării gingiilor, a pereţilor interni ai cavităţii bucale sau chiar a faringelui. Sînt denumite şi pensulaţii sau badijonări. Au în compoziţia lor o cantitate mai mare în principii activi comparativ cu apele de gură. Pentru prepararea acestor soluţii se folosesc ca substanţe active antibiotice, anestezice locale, sulfamide, borax, alaun, clorat de potasiu, albastru de metilen, tinctură de aconit, tinctură de ratania, apă oxigenată, soluţie hidroalcoolică de iod iodurat, iar ca vehicul apa în amestec cu glicerină, sirop sau miere.

Picături nazale

Picăturile nazale *(rhinoguttae)* sînt preparate farmaceutice lichide sub formă de soluţii apoase sau uleioase, emulsii sau suspensii folosite în tratamentul afecţiunilor mucoasei nazale. Se aplică de obicei prin: instilarea în fiecare nară a una sau mai multor picături de soluţie medicamentoasă cu ajutorul unui picurător medicinal obişnuit.

Medicamentele care se administrează sub formă de picături pentru nas sînt: antibiotice, sulfamide vasoconstrictoare, antiseptice şi germicide, anestezice locale. Folosirea soluţiilor apoase pentru nas ce se administrează sub formă de picături trebuie să aibă o anumită tonicitate. S-a observat că soluţiile diluate ca şi cele prea concentrate cauzează iritarea mucoasei nazale. Cînd se folo-

Scanned with OKEN Scanner

sesc soluții izotonice sau ușor hipertonice, preparatele sînt bine suportate.

Farmacopeea precizează ca prepararea picăturilor nazale să se facă prin dizolvare, emulsionare sau suspendare în soluții apoase izotonice sau tampon fosfat (R).

Picăturile nazale apoase trebuie să aibă pH-ul cuprins între 5,5—7,5 iar cele care conțin substanțe cu pH-ul sub 5,5 se vor prepara cu mucilag de metilceluloză 0,5%.

Concentrația ionilor de hidrogen diferită de cea normală interferează activitatea cililor și inhibă acțiunea lor protectoare. S-a dovedit că sărurile de sodiu ale sulfamidelor au acțiune vătămătoare asupra cililor, o acțiune caustică asupra membranei mucoasei și o tendință de a o sensibiliza pentru medicamente. Pentru a înlătura iritația produsă de alcalinitate s-a recomandat dizolvarea în propilenglicol.

S-a stabilit că soluțiile pentru nas să îndeplinească 3 condiții: pH-ul să fie 5,5—7,5, să nu modifice mișcarea cililor și să nu lezeze mucoasele nazale.

Medicamentele ce modifică mișcarea ciliară sînt: adrenalina 1‰, protargol 5—20%, timolul și eucaliptol, sulfatul de zinc 2%. De asemenea, o concentrație prea ridicată sau prea joasă a substanței active modifică mișcarea cililor.

Dintre preparatele mai frecvent folosite se poate exemplifica: picăturile nazale cu nafazolină cu concentrație de 0,05%. Substanța se dizolvă într-o soluție tampon de fosfați izotonizată cu clorură de sodiu la care se adaugă soluție de borat de fenilmercur pentru conservare.

Formula este: clorură de nafazolină 0,05 g, fosfat de sodiu bibazic anhidru 0,36 g, fosfat de sodiu monobazic anhidru 0,22 g, clorură de sodiu 0,7 g, soluție de borat de fenilmercur 1% 1 g, apă la 100 g.

Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust slab sărat, cu pH 6,5—7,5.

Se conservă ferit de lumină.

Are aceeași acțiune cu preparatul similar produs de industrie, Rinofug. Vasoconstrictor și decongestionant al mucoaselor rinofaringiene, indicat în rinite acute și cronice. Se administrează 3—4 picături de 2—3 ori pe zi în fiecare nară.

În practică se folosesc sub formă de picături, soluții uleioase în ulei de floarea-soarelui.

Farmacopeea interzice folosirea uleiului de parafină la prepararea picăturilor nazale.

Scanned with OKEN Scanner

Soluții pentru ureche

În F.R.IX a fost introdusă o monografie în care picăturile pentru urechi *(otoguttae)* sînt considerate preparate lichide (soluții, emulsii sau suspensii) folosite în tratamentul bolilor de urechi.

Soluțiile trebuie să fie limpezi și să aibă pH-ul cuprins între 5 și 7,5.

Glicerina și propilenglicolul sînt solvenții cei mai folosiți la prepararea picăturilor pentru ureche deoarece sînt vîscoase și aderă la suprafața internă a urechii.

Soluțiile administrate în mod obișnuit în ureche conțin: antibiotice, sulfamide, anestezici locali, peroxizi, fungicide.

Se prescriu și soluții pentru irigație ce conțin acid boric, clorură de sodiu, analgezice, antiseptice în concentrații mici dizolvate în vehicul apos.

Spălăturile vaginale și uretrale sînt soluții de substanțe medicamentoase și antiseptice dizolvate în apă, administrate în scop profilactic, pentru acțiunea lor astringentă, dezinfectantă și dezodorizantă. Faptul că mucoasa vaginală secretă acid lactic cu acțiune locală bactericidă, îndreptățește adausul de acid lactic sau lactați.

Prescripțiile prevăd obișnuit soluții concentrate care se diluează la întrebuințare, lucru asupra căruia trebuie să se atragă atenția la eliberare.

Clismele sau clistirele sînt soluții folosite pentru spălături rectale. Sînt folosite în scop nutritiv (medicamentos), sau purgativ. Administrarea clismelor se face cu ajutorul irigatorului sau cu o pară de cauciuc prevăzută cu o canulă corespunzătoare.

Spălăturile rectale alimentare (nutritive) și medicamentoase se deosebesc de spălăturile evacuatoare (purgative) printr-o serie de caractere.

Spălăturile evacuatoare (purgative) sînt voluminoase (250—500 ml lichid) și conțin: substanțe emoliente, soluții extractive cu principii mucilaginoși, glicerină, ulei, principii purgativi, apă fiartă și răcită etc.

Spălăturile nutritive și medicamentoase au un volum mai mic (100—150 ml).

La acestea se adaugă cîteva picături de tinctură de opiu sau alcool benzilic, pentru a favoriza reținerea clismei și pentru a evita provocarea de contracții peristaltice. Printre substanțele medicamentoase ce se prescriu sub această formă se pot menționa: substanțe anestezice și analgezice, derivați de opiu, bromuri, cloral

Scanned with OKEN Scanner

hidrat, antipirină, iar ca substanţe nutritive: glucoză, peptonă, acizi aminaţi, hidrolizate de caseină, vitamine hidrosolubile.

Acest fel de medicaţie se aplică cînd nu este posibilă administrarea pe cale bucală sau parenterală.

Astfel este preferabil să se administreze glucoză bucal şi nu rectal, deoarece la administrare sub formă de clisme concentraţia la nivelul jejunului este mai scăzută.

La fel intoleranţa gastrică a salicilatului de sodiu a făcut să fie folosit în clisme 4/50. Unii autori folosesc calea rectală pentru teofilină.

Eterul se foloseşte pe cale rectală, ca anestezic la bolnavii cu afecţiuni pulmonare.

Pulverizaţiile (sprayuri) sînt soluţii folosite sub formă de dispersii foarte fine care se aplică deasupra ţesuturilor bolnave sau se împrăştie în atmosfera înconjurătoare.

Se folosesc sub această formă: substanţe antiseptice (formol, fenol, bioxid de sulf), anestezice (eter, kelen), aromatizante (esenţă terebentină, ulei de levănţică, gomenol) etc. Uneori astfel de produse sînt condiţionate ca aerosoli.

Alături de pulverizaţiile propriu-zise care se aplică direct pe epidermă, se mai folosesc cele din atmosfera înconjurătoare pentru camere, saloane de spital, săli publice.

MEDICAMENTE INJECTABILE

Preparatele farmaceutice injectabile sînt soluţii emulsii, suspensii sau pulberi sterile, divizate în fiole sau flacoane destinate administrării parenterale.

În grupa preparatelor administrate prin injectare se includ deci soluţii injectabile, produse uscate solubile care se dizolvă într-un vehicul potrivit în momentul administrării, suspensii injectabile, pulberi ca atare care sînt dispersate sub formă de suspensii înaintea administrării şi emulsii injectabile.

Medicamentele injectabile se numesc şi preparate parenterale, denumire care derivă de la *par enteron* (în afară de intestin). Deşi acest termen are un înţeles mai larg, putînd include şi medicamentele administrate pe alte căi (vaginală, ureterală, rectală, nazală etc.), el se aplică exclusiv la medicamentele administrate cu ajutorul seringii.

Medicamentele injectabile sînt preparate farmaceutice introduse în terapeutică în secolul al XX-lea cînd ştiinţa şi tehnica modernă au făcut posibil aceasta. Punerea la punct a procedeelor

Scanned with OKEN Scanner

eficiente de sterilizare, descoperirea fiolelor, a seringelor cu ac au permis apariția acestei forme farmaceutice.

În țara noastră medicamentele injectabile sînt oficializate pentru prima dată în anul 1925 în F.R.IV, care prevedea serul fiziologic și serul gelatinos. Edițiile următoare ale farmacopeei prevăd și un capitol de generalități, *Injectabilia*, iar numărul preparatelor oficinale a crescut. Astfel, în ediția a V-a figurează 17, în ediția a VI-a 24, în ediția a VII-a 31, iar în ediția a VIII-a peste 60 de soluții injectabile.

În ediția a IX-a a farmacopeei figurează 20 monografii de preparate injectabile.

Medicamentele injectabile sînt foarte mult folosite, deoarece prezintă o serie de avantaje. În principiu, o substanță activă, ca să poată acționa asupra organismului, trebuie să fie absorbită, apoi dispersată prin intermediul sîngelui în tot organismul. Se știe că absorbția prin mucoasa aparatului digestiv se face lent, iar medicamentele sînt absorbite parțial.

În administrarea parenterală, aceste neajunsuri sînt evitate și medicamentele sînt absorbite aproape în totalitate, avînd o disponibilitate biologică optimă și un efect rapid. Calea parenterală face posibilă administrarea medicamentelor care prin administrare orală sînt inactivate în stomac sau în ficat (progesterona, eostradiol, testosterona). Se permite de asemenea administrarea medicamentelor care pe cale orală dau naștere la efecte secundare (emetina care este vomitiv, morfina care are acțiune constipantă pe cale bucală). Răspunsul terapeutic al medicamentului este mai sigur comparativ cu administrarea orală cînd condițiile de mediu din tractul digestiv pot duce la variații ale efectului terapeutic.

Dintre dezavantajele soluțiilor injectabile se pot menționa: lezarea țesuturilor în momentul injectării însoțită de durere, necesitatea unui personal calificat pentru administrare, dificultatea asigurării unor tehnici aseptice la preparare și administrare, existența unor reacții alergice la unii indivizi sensibili la anumite medicamente.

După locul de administrare injecțiile pot fi:

— injecții intravenoase (i.v.) care se introduc în venă și care produc un efect imediat;

— injecții intramusculare (i.m.) care se introduc în țesutul muscular. Viteza de acțiune este mai mică decît cea realizată intravenos;

— injecții subcutanate (s.c.) sau hipodermice, care se introduc sub piele. Această cale duce la o absorbție mai lentă decît în cazurile precedente.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentul formează un depozit, concentrația maximă în sînge producîndu-se după o oră.

În afară de aceste tipuri, care sînt cele mai curente se întîlnesc și injecții intraperitoneale, intralombare, intracardiace, intrapleurale, intraarteriale, intradermice.

Dependent de modul de dispersare a substanțelor active, medicamentele injectabile pot fi: soluții, emulsii, suspensii și pulberi ca atare, care se dizolvă în momentul administrării.

Preparatele injectabile se administrează cu un dispozitiv adecvat, seringa cu piston la care se atașează un ac de seringă care permite traversarea pielii și introducerea medicamentului în țesuturi.

Seringile pot fi făcute din sticlă sau material plastic iar pistonul din sticlă, plastic sau metal, cu un cauciuc de etanșare anexat. Acele de seringă sînt confecționate din oțel inoxidabil și au lungimi și diametre diferite. Alegerea acului de seringă se face dependent de vîscozitatea lichidului, de modul de administrare, locul de injectare, caracteristicile anatomice și vîrsta bolnavului.

CONDIȚII CERUTE MEDICAMENTELOR INJECTABILE

Destinate să fie introduse direct în țesuturi și avînd o acțiune generală, prepararea soluțiilor injectabile este supusă unor reguli stricte care trebuie să ducă la o toleranță perfectă.

Principalele condiții care trebuie să le îndeplinească preparatele injectabile sînt:

1. Să nu conțină impurități mecanice, chimice și microbiologice dăunătoare;
2. Să fie tolerabile și deci acceptate de pacienți;
3. Să aibă o stabilitate îndelungată;
4. Să fie sterile;
5. Să se folosească recipiente corespunzătoare care să asigure integritatea produselor.

Materii prime

La prepararea soluțiilor injectabile se folosesc substanțe medicamentoase, solvenți și substanțe ajutătoare.

Substanțele active și vehiculele folosite la prepararea medicamentelor injectabile trebuie să fie dintre cele mai pure.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Substanţe active*

Substanţele medicamentoase trebuie să îndeplinească condiţiile impuse de farmacopei sau de normele în vigoare pentru cele care nu sînt incluse în farmacopee.

Uneori sînt necesare condiţii de calitate speciale pentru substanţele destinate preparatelor parenterale. Aceste condiţii se referă la proprietăţi fizice, puritatea chimică şi puritatea microbiologică.

Stabilitatea chimică este necesară la marea majoritate a substanţelor deoarece soluţiile injectabile trebuie supuse sterilizării cînd vitezele de reacţie sînt mult accelerate.

Substanţele condiţionate sub formă de pulbere trebuie să aibă anumite caractere fizice care să permită obţinerea rapidă a unei soluţii sau suspensii cînd se adaugă vehiculul în momentul utilizării.

Impurităţile de natură chimică prezente într-o substanţă pot provoca precipitate, colorаţii etc. De exemplu, gluconatul de calciu impurificat cu oxalat de calciu sau sulfatul de magneziu cu urme de săruri de fier nu pot fi folosite la prepararea soluţiilor injectabile. Unele transformări au loc în timp, ceea ce limitează conservarea soluţiilor injectabile. Soluţiile injectabile de PAS sodic, salicilat de sodiu, tiosulfat de sodiu, preparate cu substanţe impure se alterează în timp foarte scurt. La o serie de substanţe trebuie să se cunoască exact gradul de hidratare (numărul de molecule de apă de cristalizare), pentru a se stabili exact ce cantitate se ia în lucru.

2. *Solvenţi*

Vehiculele întrebuinţate frecvent la prepararea medicamentelor injectabile sînt: apa şi uleiurile vegetale. În cazuri mai rare se folosesc amestecuri de apă, alcool şi glicerină, eter amestecat cu ulei. Pentru cazurile speciale, cînd substanţele se descompun sau se inactivează repede, în vehiculele menţionate se folosesc solvenţi organici anhidri, ca etilen şi propilenglicol, polietilenglicoli etc.

Alegerea dizolvantului se face în funcţie de solubilitatea substanţei active şi de efectul urmărit.

În general, un vehicul bun trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

— să aibă capacitate de dizolvare;
— să asigure stabilitatea preparatului;
— să nu aibă acţiune terapeutică;

Scanned with OKEN Scanner

— să fie bine tolerat de țesuturi și să nu producă reacții locale;
— să nu reacționeze cu substanțele active;
— să se poată steriliza fără a se descompune.

Apa constituie din multe puncte de vedere un solvent ideal pentru soluțiile parenterale. Soluțiile apoase sînt compatibile cu lichidele organismului și permit obținerea unei acțiuni rapide. În plus cele mai multe substanțe medicamentoase sînt solubile în apă.

Apa distilată folosită la prepararea medicamentelor injectabile trebuie să fie proaspătă sau, dacă este preparată de mai multă vreme, să fie sterilizată imediat după preparare și păstrată steril.

F.R.IX precizează că apa distilată folosită la prepararea medicamentelor injectabile să *fie proaspăt distilată și apirogenă.*

Deoarece acest lucru nu este totdeauna posibil conservarea apei trebuie făcută cu mare grijă pentru a evita recontaminarea. Pentru a preveni acest risc apa trebuie colectată într-un sistem închis menținut în stare de curățenie perfectă. Dacă urmează să se păstreze cantități relativ mici de apă distilată, acestea pot fi păstrate în sticle curate, sterilizate, confecționate din sticlă rezistentă din punct de vedere chimic.

Calitatea apei distilate depinde de mai mulți factori: de calitatea apei comune, de calitatea distilatorului, de modul de colectare și de conservare.

Deși apa distilată nu este un mediu favorabil dezvoltării microorganismelor, s-a semnalat, mai ales în apa distilată veche și păstrată în condiții necorespunzătoare, prezența unor specii de bacterii și mucegaiuri. Uneori deși prin sterilizare microorganismele sînt distruse, produșii metabolici rezultați din proliferarea acestora sînt factori contaminanți.

O serie de substanțe, produse de secreție ale metabolismului bacterian provoacă în organism diferite reacții patologice, dintre care cea mai caracteristică și mai netă este ridicarea temperaturii corporale, de unde și denumirea de „substanțe pirogene".

S-a stabilit că substanțele pirogene sînt de natură polizaharidică. Sînt termorezistente și se distrug foarte greu și numai prin căldură uscată la temperaturi foarte mari.

Pirogenele pot fi distruse prin încălzire la temperaturi mari. Pentru depirogenarea sticlăriei se recomandă o încălzire la 250° timp de 45 minute. Încălzirea cu soluții apoase alcaline este eficace, dar operațiile de spălare pot produce recontaminarea.

Sursele de pirogene sînt în primul rînd apa distilată, unele substanțe medicamentoase, materialele (în special sticla) și chiar atmosfera de lucru.

Scanned with OKEN Scanner

Pirogenele nu sînt totdeauna preexistente în preparatele parenterale, prezența lor indicînd de obicei faptul că produsul a fost incorect preparat. În general este mai practic să se scoată din uz un produs contaminat cu pirogene decît să se încerce îndepărtarea acestora.

Depirogenarea apei distilate se poate face prin distilare, filtrare sau adsorbție.

Distilarea se efectuează pornind de la o apă purificată în prealabil în prezența permanganatului de potasiu în aparate de sticlă Pyrex sau Iena. Operația trebuie să se desfășoare lent, pentru a evita riscul antrenării mecanice a unor contaminanți. Apa este culeasă în recipiente apirogene (sterilizate).

Depirogenarea prin filtrare se realizează folosind filtre de celuloză sau porțelan cu pori de dimensiuni foarte reduse, pentru a avea o capacitate de reținere corespunzătoare.

Eliminarea pirogenelor prin adsorbție se face cu ajutorul cărbunelui activ. Se adaugă 1 g cărbune/1 000 ml apă și se lasă în contact 15 minute, în care timp se agită, apoi se filtrează.

Apa distilată proaspătă nu conține substanțe pirogene, însă nu se păstrează mult timp din cauza invadării ei de către microorganisme și trebuie folosită la cîteva ore de la preparare.

Soluțiile injectabile care se administrează în cantități mari și perfuziile trebuie să se prepare numai cu apă apirogenă, deoarece efectul pirogen crește cu volumul care se administrează.

De aceea, farmacopeea prevede în afară de controlul chimic și un control biologic al apei distilate.

De o însemnătate deosebită este și controlul bacteriologic al apei distilate, deoarece este mijlocul cel mai sigur de a urmări sterilitatea apei sau soluțiilor injectabile.

Sînt socotite vehicule neapoase o serie de lichide care sînt sau nu miscibile cu apa. Dintre cele nemiscibile cu apa cele mai importante sînt uleiurile vegetale și unii derivați cum ar fi oleatul de etil. Solvenții miscibili sînt lichide care singure sau împreună cu apa permit o mai bună dizolvare a substanțelor active sau micșorează viteza de degradare a unor substanțe în apă.

Uleiurile vegetale frecvent întrebuințate sînt cel de floarea-soarelui, de măsline, de sesam, de piersici, de migdale.

Se folosesc ca dizolvanți cînd substanța medicamentoasă este solubilă în ulei și este insolubilă în apă sau cînd se urmărește o rezorbție mai lentă.

Uleiurile fixe de origine vegetală sînt metabolizate în organism spre deosebire de uleiurile minerale, care din acest motiv nu pot fi

Scanned with OKEN Scanner

folosite. Aceste uleiuri trebuie să fie lichide la temperatura camerii şi să nu rîncezească rapid. Pentru a se menţine lichid un ulei trebuie să conţină esteri ai acizilor graşi nesaturaţi dar această nesaturare este limitată de faptul că produşii caracterizaţi printr-o nesaturare excesivă dau iritaţii ale ţesuturilor. Indicele de iod prevăzut în farmacopee fixează limitele admise. Farmacopeea fixează de asemenea o limită superioară de acizi graşi în scopul de a produce gradul de iritare tisulară care apare şi în cazul unui conţinut prea bogat de acizi graşi.

F.R.IX recomandă, pentru prepararea soluţiilor injectabile uleioase, uleiul de floarea-soarelui menţionat sub denumirea: *Oleum helianthi neutralizatum.*

După farmacopee purificarea se face prin neutralizarea acizilor graşi liberi cu carbonat de sodiu şi înlăturarea săpunului format. Un alt procedeu, extragerea cu alcool, este mai puţin indicat deoarece necesită multe spălări, ceea ce face metoda nepractică şi costisitoare. Pentru prepararea medicamentelor injectabile se foloseşte ulei neutralizat supus sterilizării prin încălzire la 180° timp de 60 minute.

Alcoolul etilic pur proaspăt distilat şi neutru, amestecat cu apă, se foloseşte pentru a mări solubilitatea în apă a preparatelor digitalice.

Se folosesc soluţii alcoolice în concentraţie de: 10% pentru soluţia de lanatozid C, 40—50% pentru soluţia de digitoxină şi 70% pentru soluţia de digoxină. Se pot adăuga şi mici cantităţi de glicerină. Nu se pot administra cantităţi mari de soluţii injectabile alcoolice deoarece sînt dureroase, producînd excitarea şi dilatarea vaselor.

Alcoolul benzilic se adaugă în proporţie de 1—4% la soluţiile de moruat de sodiu şi pentru unele soluţii cu anestezici locali cu acţiune rapidă.

Eterul pur se foloseşte rar pentru medicamentele injectabile din cauza acţiunii lui proprii.

Glicerolul asociat cu apă şi alcool se foloseşte ca solvent sau ca stabilizant pentru soluţiile care nu pot fi sterilizate la cald şi ca agent de conservare.

Propilenglicolul se utilizează pentru dizolvarea unor substanţe care se descompun în mediu apos cum sînt derivaţii barbiturici.

Polietilenglicolii cu greutate moleculară mică sînt buni dizolvanţi şi se folosesc pentru dizolvarea substanţelor hidrolizabile în mediu apos (fenobarbital sodic).

Scanned with OKEN Scanner

Injecţiile intramusculare cu aceşti solvenţi sînt mai puţin dureroase şi mai puţin toxice decît cele cu glicerină sau alcool.

Dintre solvenţii organici anhidri se mai pot menţiona glicofurolul, dimetilacetamida, lactatul de etil.

Oleatul de etil este utilizat ca înlocuitor al uleiurilor vegetale, fiind mai puţin vîscos şi mai bine tolerat decît uleiurile.

3. *Substanţe ajutătoare*

O mare varietate de substanţe pot fi adăugate în formulele preparatelor injectabile pentru asigurarea stabilităţii sau eficacităţii.

Sînt incluse în această grupă toate substanţele adăugate la un preparat pentru a-i ameliora sau menţine calitatea. Unele substanţe adăugate pot favoriza solubilizarea, cum este cazul benzoatului de sodiu la prepararea soluţiei injectabile de cafeină şi benzoat de sodiu. Altele, cum este cazul substanţelor adăugate în vederea izotonizării soluţiei au drept scop asigurarea unei toleranţe mai mari. Stabilitatea chimică a unor soluţii este asigurată cu ajutorul antioxidanţilor, gazelor inerte, agenţilor de chelare sau tampoanelor. Adăugarea de conservanţi previne dezvoltarea microorganismelor. Termenul acesta este folosit în sens mai larg cînd include toate substanţele care întîrzie sau împiedică degradarea chimică, fizică sau biologică a unui preparat.

Deşi aceste substanţe adăugate pot împiedica apariţia unei anumite reacţii, ele pot induce în schimb altele. Ca atare pot apare o serie de incompatibilităţi vizibile, dar şi hidroliză, oxidare, formare de complecşi şi alte reacţii invizibile care pot descompune sau inactiva agentul terapeutic. Prin urmare, substanţele adăugate trebuie să fie alese cu grijă, studiind şi ţinînd seama de efectul lor asupra întregii formule.

PREPARAREA SOLUŢIILOR INJECTABILE

Prepararea soluţiilor injectabile se face în mai multe faze succesive: pregătirea recipientelor, prepararea soluţiei, umplerea şi închiderea, sterilizarea, etichetarea şi ambalarea.

Recipientele pot fi considerate ca o parte integrantă a formulării unui preparat injectabil deoarece nu există nici un recipient complet insolubil sau care să nu afecteze conţinutul. De aceea, alegerea recipientelor pentru soluţii injectabile se bazează pe cunoaşterea materialului din care acestea sînt confecţionate indepen-

Scanned with OKEN Scanner

dent de caracterele soluției și a tratamentelor la care aceasta va fi supusă pentru asigurarea sterilității.

Materialul cel mai folosit pentru recipientele destinate preparatelor parenterale este sticla.

Pregătirea recipientelor

Cele mai potrivite recipiente pentru produsele parenterale sînt făcute din sticlă și sînt astupate prin fuziunea sticlei sau prin aplicarea unui dop de cauciuc sau de plastic. Aceste recipiente trebuie să asigure stabilitatea produsului pînă la folosire, să permită examinarea conținutului și să reziste la diferite manipulări.

Recipientele folosite pentru medicamentele injectabile sînt fiolele și flacoanele de diferite tipuri:

Fiole și flacoane

Fiolele *(ampulae)*, denumire datorită formei fiolelor, sînt vase de sticlă care pot fi închise.

Fiolele au forme variabile și sînt prevăzute cu o prelungire efilată, care permite umplerea și golirea. Fiolele obișnuite au o formă cilindrică, o capacitate între 1 și 20 cm^3 și conțin o singură doză de medicament.

În fiole se păstrează în condiții sterile doza de medicament în stare de soluție, de suspensie sau în stare solidă.

În același scop sînt utilizate flacoane mici de sticlă, prevăzute cu dop de cauciuc și cu o garnitură metalică aplicată la exterior care asigură etanșeitatea. Acestea, utilizate frecvent pentru înfiolarea antibioticelor sînt denumite obișnuit tot fiole și pot conține o singură doză sau adesea mai multe doze de medicament.

Sticla din care se fabrică fiolele trebuie să fie de bună calitate. Ea trebuie să fie în primul rînd neutră.

Practic, sticla este insolubilă în apă, totuși ea se descompune parțial la suprafață, rezultînd o alcalinitate solubilă în apă care poate produce descompunerea unor substanțe medicamentoase.

Sticla obișnuită, sticla de calitate inferioară, nu poate fi folosită, deoarece cedează alcalinitatea chiar după spălări repetate sau prin fierbere îndelungată cu acizi.

Alcalinitatea superficială la o sticlă de calitate bună, este îndepărtată repede prin spălare cu o soluție de acid clorhidric 2%. Cantitatea de alcali cedată ulterior este practic fără importanță.

Scanned with OKEN Scanner

Este recomandabil ca sticla pentru fiole să fie incoloră, deoarece sticlele colorate sînt de obicei mai alcaline. Folosirea fiolelor colorate în scopul feririi medicamentului de acțiunea luminii nu este întrutotul avantajoasă, deoarece toate fiolele cu soluții injecta-

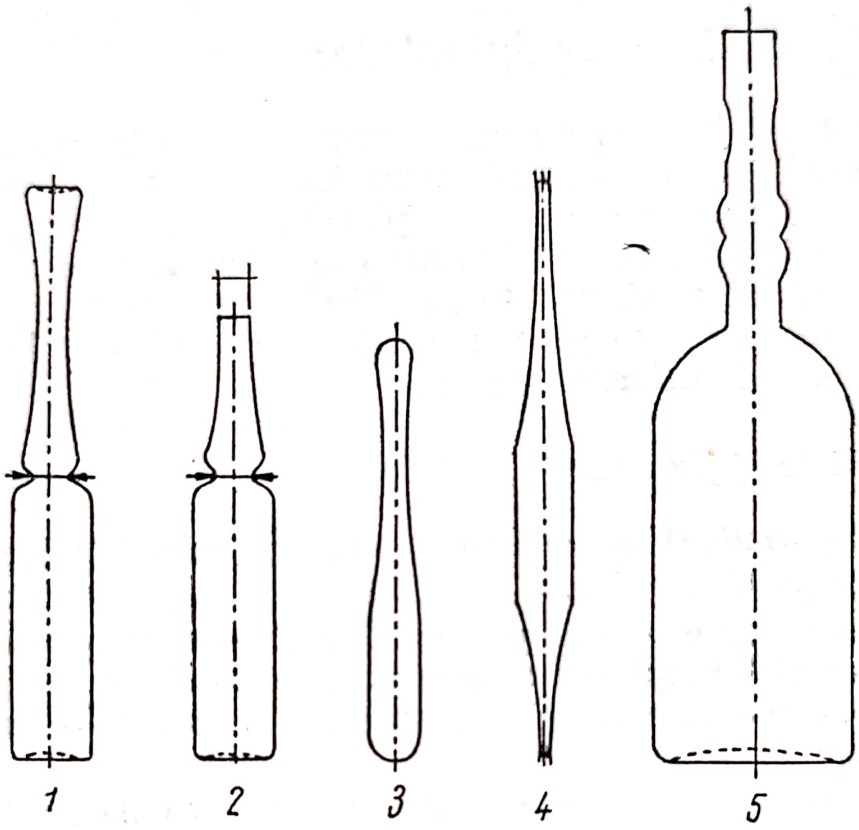


Fig. 38. — Tipuri de fiole:
1) — fiolă tip A, varianta a (închisă); 2) — fiolă tip A, varianta b (deschisă); 3) — fiolă tip B pentru soluții uleioase; 4) — fiolă tip C pentru soluții buvabile; 5) — fiolă tip D de capacitate mare.

bile sînt păstrate în cutii, deci practic la întuneric. În plus, în recipiente incolore se poate observa mai bine aspectul lichidului.

Sticla trebuie să satisfacă și alți doi factori de importanță majoră: să aibă un coeficient de dilatare termic mic și să reziste la diferențe de presiune.

Fiolele se obțin din tuburi de sticlă fie prin suflare și modelare la flacără, cînd fiolele ce rezultă sînt neegale ca formă, volum, lungime, fie prin ștanțare în tipare.

Fiolele curent întrebuințate au fundul plat, perpendicular pe axa de simetrie a fiolei, sau emisferic, cu gîtul pe cît posibil centrat, lipsite de zgîrieturi, incluziuni, asimetrii, terminate la unul din capete sau la ambele capete cu un tub subțire (capilar), separat sau nu de capul fiolei de o bulă sau de o gîtuitură.

Scanned with OKEN Scanner

Se cunosc și o serie de fiole de construcție specială, ca: majole, izofiole, serule, venule, carpule, durante etc.

În țara noastră se folosesc cinci tipuri de fiole (fig. 38). Fiolele de tip A se fabrică în două variante cu tubul efilat închis sau deschis. Fiolele de tip B sînt fără gătuitură și rotunjite la extremități Se folosesc pentru soluții uleioase sau suspensii deoarece agitarea conținutului și introducerea în seringă se fac mai ușor. Fiolele de tip C au prelungiri efilate la ambele capete. În ele se condiționează soluțiile buvabile, prelevarea medicamentului se face după ce se taie ambele capete. Fiolele de tip D sînt în formă de butelie și sînt destinate pentru volume mai mari de lichid.

Înainte de a fi umplute cu medicamente injectabile, fiolele se deschid, tăind capilarele, se spală, se usucă și se sterilizează.

Tăierea fiolelor se face cu pile, cu lame de oțel sau cu pile de carborund. Pilele sînt fixate pe o placă de lemn, cu o riglă mobilă pe care se sprijină. Rigla poate fi fixată printr-un șurub la distanța dorită în raport cu cuțitul, astfel încît tăierea capilarei să se facă la lungimea convenabilă.

Mașinile automate de mare productivitate sînt prevăzute cu dispozitive de tăiat capilarele, de umplere și de închidere a fiolelor.

Spălarea fiolelor este necesară pentru a înlătura impuritățile aderente la suprafața sticlei, cît și pentru a înlătura alcalinitatea cedată de stratul superficial al fiolei. Fiolele se spală cu apă fiartă și filtrată manual sau mecanic cu dispozitive ce funcționează cu ajutorul presiunii sau cu ajutorul vidului.

Uscarea și sterilizarea fiolelor se realizează concomitent prin încălzirea acestora la 140—160°, timp de 2 ore sau la 180—200°, timp de o oră. Fiolele scoase din etuvă se trec imediat la umplere.

Controlul fiolelor presupune o verificare morfologică și un control al rezistenței hidrolitice. Verificarea morfologică are drept scop de a urmări regularitatea formei fiolelor este esențială în industrie pentru realizarea automatizării, iar curățenia fiolelor trebuie să fie absolută.

Controlul rezistenței hidrolitice urmărește reactivitatea suprafeței sticlei în contact cu apa și se referă la o anumită cantitate limită de ioni de sodiu sau de calciu pe care sticla îi poate ceda.

În afară de fiole și flacoane de capacitate mică se folosesc și flacoane de sticlă de capacitate de pînă la 1 000 cm^3. Acestea sînt confecționate din sticlă de borosilicat cu înaltă rezistență hidrolitică sau din sticlă sodocalcică a căror suprafață internă este supusă unui tratament special pentru îndepărtarea alcalinității.

Flacoanele de sticlă se pot închide cu dopuri rodate de sticlă sau de cauciuc.

Scanned with OKEN Scanner

În primul caz, dopurile nu vor fi schimbate de la o sticlă la alta. Dopurile de cauciuc trebuie să fie de bună calitate, avînd o bună elasticitate și o bună rezistență fizico-mecanică și chimică.

Dopurile de cauciuc permit introducerea acului seringii într-un flacon cu mai multe doze, iar după retragerea acului orificiul se astupă datorită elasticității. Uneori dopurile de cauciuc sînt fixate cu benzi de aluminiu.

Dopurile de cauciuc trebuie să aibă o anumită elasticitate pentru a asigura o astupare etanșă și pentru a închide orificiul făcut la prelevare de acul seringii. Dopurile nu trebuie să fie rigide sau dure, să nu cedeze particule la trecerea acului de seringă. De asemenea, nu trebuie să reacționeze cu soluția din flacon.

Un preparat care are o formulă bine studiată și pentru a cărui realizare se folosesc componente de cea mai bună calitate poate deveni necorespunzător dacă locul unde se face prepararea este nepotrivit sau dacă nu se lucrează corect. În principiu un spațiu destinat preparării soluțiilor injectabile ar trebui să cuprindă mai multe zone (compartimente): pentru curățat și pregătire, pentru prepararea propriu-zisă, spațiul aseptic, un compartiment pentru carantină și un spațiu pentru finisarea ambalării.

Locul rezervat preparării soluțiilor injectabile trebuie astfel amenajat încît să poată fi ușor curățat și spălat și să existe cît mai puține condiții favorabile care să permită prezența microorganismelor.

Spațiul pentru curățirea flacoanelor trebuie să fie amenajat pentru spălări cu apă fierbinte și cu detergenți. Pereții, podeaua și plafonul sînt astfel confecționate pentru a nu reține umiditatea (vopsea în ulei, linoleum, materiale plastice lucioase). Chiar dacă acest spațiu nu este aseptic se iau toate măsurile pentru a fi menținut în perfectă curățenie pentru a preveni contaminarea celorlalte compartimente.

Prepararea soluției

Spre deosebire de celelalte preparate lichide, soluțiile sau suspensiile injectabile se prepară la volum și nu la greutate, avînd în vedere faptul că ele se administrează cu seringa măsurate la volum.

Substanțele active se prelucrează sub formă de soluții, suspensii, emulsii injectabile, sau sub formă de pulberi care se dizolvă înainte de administrare într-un solvent steril și apirogen.

La prepararea medicamentelor injectabile se impune luarea de măsuri pentru a evita impurificarea cu substanțe străine sau con-

Scanned with OKEN Scanner

taminarea cu microorganisme, asigurarea stabilității fizico-chimice și sterilității.

Solvenții folosiți la prepararea soluțiilor injectabile să fie lipsiți de toxicitate, să fie bine tolerați, să nu posede acțiune fiziologică și să asigure stabilitatea preparatelor.

Suspensiile injectabile apoase sau uleioase, se prepară din substanțele medicamentoase micronizate sau aduse la gradul de finețe prevăzut cu sau fără adaus de agenți de suspensie.

Substanțele medicamentoase solide divizate în recipiente trebuie să se dizolve sau să se disperseze în cantitatea de solvent indicată. Recipientele trebuie să aibă capacitatea adecvată încît să permită dizolvarea sau omogenizarea prin agitare.

Substanțele medicamentoase se cîntăresc, se dizolvă sau se dispersează la rece sau la cald, o dată cu substanțele ajutătoare, stabilizanți, conservanți izotonizați în solventul indicat și se completează la volumul prescris (g/v).

Soluția obținută cu o cantitate mai mică din vehiculul prescris se aduce la pH-ul necesar, se izotonizează și se completează la volumul determinat cu restul de vehicul.

Aducerea soluției la pH-ul necesar

O soluție injectabilă va fi cu atît mai bine tolerată cu cît are pH-ul mai apropiat de neutralitate. Dacă natura substanței o permite soluțiile injectabile se aduc la un pH cît mai apropiat de neutralitate. pH-ul serului sanguin în condiții fiziologice normale este cuprins între 7,3 și 7,5. Deci, ori de cîte ori este posibil, soluțiile injectabile vor fi aduse la pH-ul 7—7,4 spre a fi suportate cît mai bine de organism.

Soluțiile care au un pH diferit de al serului sanguin vor produce un complex de fenomene: dureri la locul injectării, coagularea albuminelor, necrozarea elementelor celulare.

Cînd se injectează cantități mici de 1—5 ml, pH-ul soluțiilor injectabile poate fi neglijat, deoarece în organism aceste cantități mici de soluții sînt tamponate repede de substanțele-tampon din sînge (bicarbonați, fosfați și albumine). Această cerință nu poate fi totdeauna îndeplinită deoarece la un pH neutru, substanțele medicamentoase sînt instabile sau insolubile. Astfel, pH-ul 7,3 duce la precipitarea a numeroși alcaloizi din soluții (stricnina, chinina, papaverina, narcotina) sau provoacă alterarea (cocaină, atropină, morfină).

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, soluțiile injectabile de hormoni protidici de extracte apoterapice, de insulină, de adrenalină, necesită un pH 3,5—4 indispensabil pentru a li se asigura stabilitatea.

De aceea, neutralizarea soluțiilor injectabile trebuie examinată în funcție de stabilitatea substanțelor medicamentoase, de activitatea și de toleranța acestora. pH-ul soluțiilor trebuie să asigure stabilitatea preparatelor.

Neutralizarea soluțiilor se face adăugînd bicarbonat de sodiu sau tampon fosfați (NaH_2PO_4, $2H_2O$ și Na_2HPO_4) în proporții determinate. La neutralizare trebuie să se țină seama și de faptul că pH-ul soluțiilor poate suferi modificări după sterilizarea prin încălzire.

Izotonizarea

O altă condiție care se cere soluțiilor injectabile ca să fie tolerate de organism este ca ele să fie izotonice cu serul sanguin. O soluție este izotonică cu serul sanguin atunci cînd are aceeași presiune osmotică și deci aceeași concentrație moleculară.

Soluțiile care au același punct de congelare cu serul sanguin nu sînt totdeauna izotonice, izotonicitatea fiind dependentă de permeabilitatea față de eritrocite. Membrana eritrocitelor se comportă adesea altfel decît membranele semipermeabile. De aceea, un preparat nu poate fi considerat izotonic decît dacă se testează într-un sistem biologic corespunzător.

Soluțiile cu concentrația moleculară mai mică sau mai mare decît serul sanguin se numesc hipotonice sau hipertonice.

Soluțiile hipertonice se administrează numai intravenos. Soluțiile hipotonice se izotonizează spre a fi mai bine tolerate ori de cîte ori se administrează în cantități de 5 ml sau mai mari. Soluțiile hipotonice prezintă inconveniente mai mari decît cele hipertonice deoarece pot provoca hemoliza. În contact cu o astfel de soluție, globulele roșii se umflă rapid și se sparg. De asemenea, soluțiile hipotonice datorită presiunii osmotice provoacă după administrare dureri de cap și vomismente. Soluțiile coloidale nu se izotonizează. Izotonizarea nu se aplică de asemenea la soluțiile uleioase sau la soluțiile cu solvenți anhidri.

Substanțele cu care se face izotonizarea trebuie să îndeplinească anumite condiții: să nu reacționeze cu substanțele active din soluție, să nu modifice pH-ul și nici să nu influențeze conservarea. De obicei, izotonizarea se face cu clorură de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

În practica farmaceutică se poate pune problema să se prepare o soluție izotonică dintr-o singură substanță sau să se obțină o soluție izotonică în cazul prescrierii unei asocieri de mai multe substanțe medicamentoase.

Soluțiile injectabile apoase hipotonice se izotonizează prin adăugarea de clorură de sodiu sau alte substanțe.

Cantitatea de substanță izotonizantă se calculează după formula:

$$G = \frac{0{,}2398 - (Ci + C_1 i_1 + C_2 i_2)}{m}$$

în care:

- G = cantitatea, în g, de substanță izotonizată pentru 1 000 ml soluție;
- C, C_1, C_2 = concentrația moleculară a substanțelor active;
- m = greutatea moleculară a substanței izotonizante;
- i, i_1, i_2 = coeficientul de disociere a substanțelor din soluția de izotonizat;
- i' = coeficientul de disociere a substanței izotonizante

Coeficientul de disociere i are următoarele valori aproximative:

1 pentru substanțe care nu disociază în soluție;
1,5 pentru substanțe care disociază în 2 ioni;
2 pentru substanțe care disociază în 3 ioni;
2,5 pentru substanțe care disociază în 4 ioni.

Pentru izotonizare se mai folosesc și alte calcule: calculul după legile presiunii osmotice, după punctele crioscopice, după formulele care cuprind coeficientul de disociere, precum și o serie de metode grafice.

Filtrarea

Soluțiile injectabile trebuie să fie perfect clare, complet lipsite de impurități solide în suspensie. Asemenea impurități pot obtura vasele sanguine, pot provoca diferite reacții în organism.

Filtrarea se face prin hîrtie de filtru, prin vată și hîrtie de filtru, prin filtre poroase de porțelan sau de sticlă.

Filtrele de hîrtie pot fi simple sau duble, cu vîrful protejat ca să nu se rupă. Înainte de filtrare se spală de 2—3 ori cu apă distilată fierbinte pentru a îndepărta scuamele.

Primele porțiuni de filtrat sînt refiltrate prin același filtru, pînă cînd soluția trece clară. În timpul filtrării pîlnia se acoperă cu

Scanned with OKEN Scanner

o placă de sticlă sau cu un cristalizator, pentru a împiedica eventuala evaporare a soluţiei, impurificarea cu praf, cu microorganisme etc.

Filtrele poroase de porţelan sau sticlă se utilizează adesea pentru filtrarea soluţiilor injectabile. Prezintă avantajul că realizează în acelaşi timp clarificarea şi sterilizarea soluţiei. Ele reţin pirogenele şi bacteriile.

Soluţiile uleioase se filtrează la cald prin hîrtie de filtru.

Filtrarea se consideră bună cînd soluţia nu mai conţine de loc impurităţi. Controlul acestor impurităţi se face pe fond negru sau alb, la o lumină îndreptată lateral.

Umplerea şi închiderea fiolelor

Soluţia filtrată, sau medicamentul injectabil, sub formă de suspensie, se distribuie în fiole imediat după preparare.

Volumul de lichid care se introduce în fiole este cu puţin mai mare faţă de volumul indicat pentru a compensa lichidul care rămîne în fiolă sau se pierde la evacuarea aerului din seringă.

Umplerea fiolelor se face manual sau mecanic, utilizînd dispozitive sau aparate mai simple sau mai complicate.

Umplerea manuală se poate face cu ajutorul biuretelor sau a baloanelor de sticlă cu robinet sau cu tub de cauciuc cu clemă, în legătură cu un ac de seringă din oţel inoxidabil sau din sticlă. Lichidul curge prin cădere liberă în fiecare fiolă.

Umplerea în industria de mare producţie se face cu aparatură specială. În industrie se utilizează dispozitive construite pe principiul de funcţionare a seringii, dispozitive de umplere cu ajutorul vidului, maşini automate de umplere care măsoară exact cantitatea de lichid în fiecare fiolă.

Ele pot fi prevăzute cu dispozitive de încălzire pentru lichidele vîscoase, de agitare pentru suspensii, de spălare a gîtului fiolei, atunci cînd medicamentul injectabil aderă de el, de introducerea unui gaz inert. Închiderea la flacără se face de asemenea automat.

Substanţele solide se înfiolează în două moduri: fie sub formă de soluţii într-un solvent organic anhidru şi volatilizabil (din fiolă se volatilizează solventul, rămînînd substanţa solidă), fie direct în stare solidă introdusă în fiole cu gît larg sau în borcane sau flacoane.

Închiderea fiolelor. Înainte de închiderea fiolelor în flacără trebuie avut în vedere ca gîtul lor să nu fie udat de soluţia injectabilă. În acest caz, gîtul fiolei se spală cu o picătură de apă distilată sau cu un curent de vapori de apă, de la un generator de vapori.

Scanned with OKEN Scanner

Pe măsura umplerii fiolelor, ele se trec imediat la închidere, ferind medicamentul de infectare cu microorganisme.

Închiderea fiolelor se face prin topirea vîrfului fiolelor în flacără la temperatura de 500—600°.

Pentru închidere se folosesc becuri suflătoare, formate din 2 tuburi concentrice: prin cel exterior vine gazul, iar prin cel interior aerul sau oxigenul sub presiune (fig. 39). Închiderea fiolelor se face în conul caloric al flăcării, obținut prin reglarea debitului de aer și gaz.

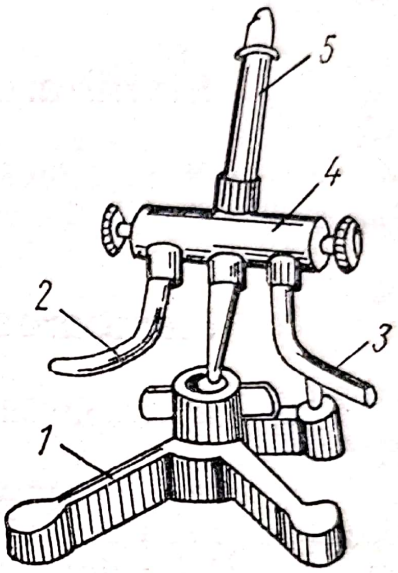


Fig. 39. — Bec pentru închiderea fiolelor:
1) — picior metalic; 2) — conductă de gaz; 3) — conductă de aer sub presiune; 4) — cameră de amestec; 5) — cameră de ieșire a amestecului.

Cînd soluțiile conțin medicamente ușor alterabile și în particular sensibile la oxidare este indispensabil ca umplerea să se facă în atmosferă de gaz inert (azot sau bioxid de carbon). Controlul închiderii fiolelor se face prin scuturarea fiolelor pline deasupra unei hîrtii de filtru.

Compartimentul destinat preparării produselor, deși nu poate fi absolut aseptic, trebuie conceput în așa fel încît să se poată asigura condiții maxime de curățenie.

Mesele de lucru și dulapurile sînt confecționate din oțel inoxidabil sau sticlă. Acestea vor fi astfel așezate încît să nu lase loc pentru strîngerea murdăriei. Podeaua, pereții și plafonul trebuie să fie etanșate, fără fisuri, goluri, cu suprafață continuă lucioasă pentru a putea fi spălate ușor.

STERILIZAREA

Sterilizarea este operația prin care se distrug sau se înlătură microorganismele și sporii lor din preparate medicamentoase, substanțe medicamentoase, excipienți și diverse materiale.

Procedeele de sterilizare aplicate sînt fizico-mecanice și chimice.

F.R.IX prevede următoarele procedee de sterilizare:

— sterilizarea cu aer cald;
— sterilizarea cu vapori sub presiune (autoclave);
— încălzirea repetată;
— filtrarea prin materiale poroase.

Scanned with OKEN Scanner

Se menţionează şi prepararea pe cale aseptică care poate fi socotită un procedeu de sterilizare.

Sterilizarea prin metode fizico-mecanice se aplică vehiculelor, substanţelor, recipientelor, utilajelor, aparaturii şi medicamentelor injectabile înfiolate sau condiţionate sub altă formă.

Sterilizarea prin căldură uscată

Se realizează încălzind materialul la temperaturi ridicate, cînd bacteriile şi sporii acestora sînt complet distruşi.

Flambarea

Cel mai simplu procedeu de sterilizare prin căldură uscată este flambarea.

Procedeul constă în trecerea de mai multe ori prin flacăra unui bec de gaz sau a unei lămpi de spirt a obiectelor de metal (platină, argint, oţel inoxidabil) sau a unor obiecte de porţelan, cînd microorganismele sînt incinerate. Într-o perioadă de 20—30 de secunde are loc calcinarea tuturor bacteriilor de pe suprafaţa respectivă.

În practica farmaceutică se sterilizează pe această cale unele ustensile, spatule metalice, linguriţe de metal, platanele balanţelor etc. Flambarea nu constituie un mijloc sigur de sterilizare, deoarece căldura acţionează numai pe suprafeţele care vin în contact cu flacăra şi se recurge la acest procedeu cînd nu există etuve.

Procedeul se aplică mai ales ca mijloc de asepsie în farmacii, cînd se prepară unguente sterile (flambarea mojarului, a pistilului şi a spatulelor). În practică flambarea durează 1—2 minute şi este eficace dacă toată suprafaţa obiectului de sterilizat este în contact cu flacăra.

Încălzirea la etuvă

Prin încălzirea la etuvă se aplică procedeul de îndepărtare a germenilor cu ajutorul aerului cald. Acest procedeu este foarte comod şi poate fi utilizat pentru sterilizarea materialelor care suportă temperaturi mari. Distrugerea germenilor se face prin intermediul unor reacţii de oxidare. Pentru a fi eficace încălzirea se face la temperaturi ridicate mai mari decît cele folosite la sterilizarea cu

Scanned with OKEN Scanner

vapori de apă sub presiune. În funcție de stabilitatea produsului se pot folosi temperaturi de 140—200°.

Cu ajutorul etuvelor cu aer uscat se sterilizează ustensilele de sticlă, porțelan, metal, vase, fiole goale, uleiuri grase, vaselină, pulberi. În ceea ce privește durata sterilizării, F.R. IX face unele precizări:

— sterilizarea cu aer încălzit se efectuează la 180° timp de o oră (vase de sticlă, obiecte de metal și de porțelan, pulberi termostabile, glicerină etc.), la 140—150° timp de 3 ore sau la 160—170° timp de 2 ore (uleiuri, grăsimi, ulei de parafină, lanolină etc.). Nu se pot steriliza pe cale uscată materialele textile, tifon, vată hidrofilă, deoarece fibrele textile își pierd elasticitatea și rezistența.

Pentru a evita contaminarea materialului la manipulările ulterioare trebuie respectate unele măsuri:

— orificiile pipetelor și flacoanelor vor fi prevăzute cu dopuri de vată sau dopuri de vată înfășurate în tifon; pipetele se împachetează individual în hîrtie pergamentată pentru a proteja vîrful;

— mojarele se împachetează în hîrtie și se leagă cu sfoară;

— transvazarea lichidelor sterilizate se va face în condiții aseptice.

Pentru sterilizarea uscată se întrebuințează etuve în care încălzirea se face cu gaz (pupinele) sau cu electricitate (etuve electrice).

Temperatura din etuve se urmărește cu termometrul. Timpul de sterilizare este socotit din momentul cînd s-a atins temperatura cerută.

Datorită unei conductibilități slabe a căldurii în unele lichide (uleiuri vegetale sau minerale) și chiar la unele pulberi (cum este talcul) pătrunderea căldurii și egalizarea temperaturii cere un timp îndelungat. Este recomandabil ca pentru urmărirea temperaturii să se folosească termoelemente care se introduc în masa de material supus sterilizării. Același lucru se constată și în cazul unor piese sau ustensile de ceramică.

Pasteurizarea

Se realizează prin încălzirea la 70—100°. Prin acest procedeu nu se pot steriliza soluțiile injectabile, deoarece sporii și unele forme vegetative nu pierd posibilitatea de a se dezvolta.

Se folosește pentru sterilizarea laptelui care este încălzit un timp scurt de 30 de secunde la 16,5° sau 15 secunde la 71°.

Scanned with OKEN Scanner

Tindalizarea

Operaţia, denumită şi sterilizare multiplă, discontinuă sau fracţionată, constă din încălzirea repetată a preparatelor la o temperatură cuprinsă între 70 şi 100°

Practic, operaţia se execută încălzind preparatele într-o baie de apă sau autoclav cu vapori fluenţi (pentru 100°) de 3—4 ori, la intervale de 24 de ore, cîte 40—60 de minute, iar între intervaluri se menţin la temperatura camerii.

După Tyndall, care a propus această metodă, la prima încălzire sînt omorîte microorganismele în stare vegetativă, iar sporii rezistă; în intervalul dintre încălziri ei se dezvoltă în forme vegetative care sînt distruse la încălzirile ulterioare.

Mecanismul de sterilizare se explică şi prin principiul osmozei: în prima fază microorganismele absorb apă şi se umflă, devenind accesibile atacului ulterior al apei încălzite cînd are loc coagularea protoplasmei sporilor. Procedeul este indicat pentru preparatele care nu suportă nici încălzirea la 100°.

Sterilizarea prin fierbere în apă

Este un procedeu simplu care constă din fierberea obiectelor şi vasului cu preparatul injectabil în apă timp de 30—60 de minute.

Obiectele sau vasele cu medicamente injectabile se aşază pe o placă de porţelan perforată, pe o placă sau într-un coş de sîrmă izolate de peretele vasului supraîncălzit. Sterilizarea în baia de apă este indicată pentru soluţiile de substanţe medicamentoase care nu suportă temperaturi mai ridicate de 100°.

Această metodă nu este absolut sigură. Se aplică în farmaciile care nu au autoclave.

Sterilizarea cu vapori sub presiune

Constă din menţinerea medicamentelor injectabile sau obiectelor la 120—125°, într-un spaţiu închis cu vapori sub presiune, timp de 15—30 de minute. Eficacitatea acestui procedeu se datoreşte acţiunii temperaturii, umidităţii şi presiunii care asigură vaporilor o putere de penetraţie mai mare. În aceste condiţii, soluţiile injectabile se sterilizează în mod sigur. Este cel mai răspîndit procedeu de distrugere a germenilor aplicat în special la prepararea medicamentelor parenterale.

Scanned with OKEN Scanner

Sub acțiunea vaporilor de apă se produce o inactivare a enzimelor, coagularea proteinelor germenilor și deci moartea celulelor microorganismelor. Formele vegetative sînt distruse chiar la temperaturi sub 100° în timp ce sporii necesită o încălzire la 120 sau chiar 140°.

Procedeul este eficace în primul rînd datorită acțiunilor vaporilor de apă sub presiune, temperatura în sine avînd rol secundar. De aceea, produsele supuse sterilizării trebuie să se găsească sub acțiunea directă a vaporilor de apă sub presiune. În flacoanele și fiolele care conțin soluții apoase fiind închise etanș se formează vapori de apă în interior. În schimb, în aceleași condiții soluțiile uleioase nu vin în contact cu vaporii de apă sub presiune, conținutul fiind de fapt expus căldurii uscate la temperatura pe care o ating vaporii.

Pentru soluțiile uleioase sau cu solvenți anhidri este necesară o temperatură mai ridicată și timp de sterilizare mai îndelungat, deoarece microorganismele în acest caz se comportă ca și față de căldura uscată.

Sterilizarea cu vapori sub presiune se execută în autoclave (fig. 40).

Autoclava se compune dintr-un cazan cilindric în care se găsește un coș de sîrmă în care se așază fiolele de sterilizat. În partea superioară se găsește un capac care închide ermetic cazanul cu ajutorul unor șuruburi. Capacul cazanului este prevăzut cu un manometru, un ventil de siguranță, un robinet pentru evacuarea aerului și se închide etanș cu ajutorul unei garnituri demontabile, astfel ca să nu iasă vaporii.

La partea inferioară se află un arzător de gaze. În partea de jos a aparatului se găsește camera în care se toarnă apa. Cînd apa din cazan începe să fiarbă, vaporii, o dată cu ieșirea lor din cazan, evacuează treptat și aerul din autoclavă.

Se închide apoi robinetul și se continuă încălzirea, pînă cînd manometrul indică presiunea corespunzătoare temperaturii la care se face sterilizarea.

După terminarea sterilizării se oprește încălzirea și se deschide robinetul de vapori pentru eliminarea vaporilor.

După ce presiunea din interiorul aparatului este egală cu cea exterioară și capacul autoclavei s-a răcit se deschide capacul și se scot fiolele sterilizate.

Fiolele, în special cele mici, se răcesc repede și pot suporta o presiune interioară considerabilă. Recipientele mai mari necesită

Scanned with OKEN Scanner

anumite precauţii pentru a se obţine o egalizare lentă a temperaturii. La flacoanele de 500 sau 1 000 ml astupate etanş ia naştere o presiune considerabilă şi la o răcire bruscă se produce spargerea sau pot avea loc chiar explozii.

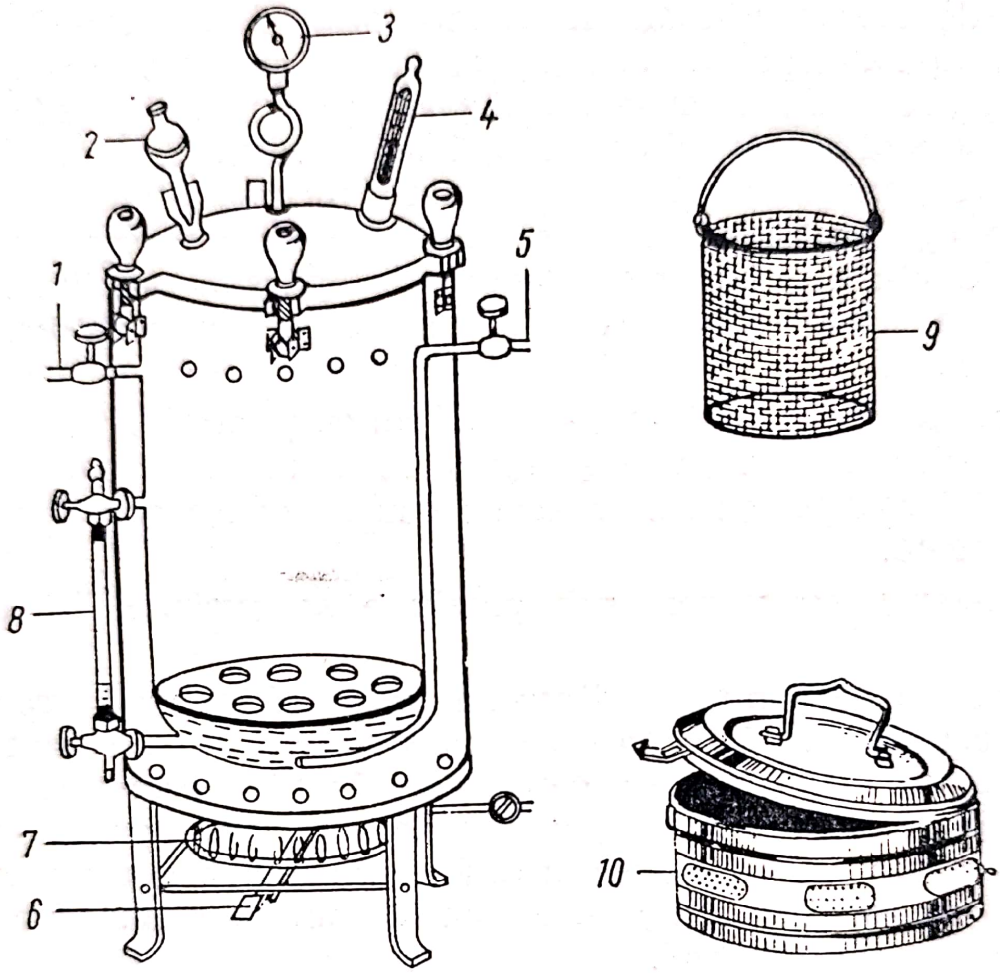


Fig. 40. — Autoclavă:

1) — robinet pentru evacuarea aburilor; 2) — supapă de siguranţă; 3) — manometru; 4) — termometru; 5) — conductă pentru apă; 6) — descărcare; 7) — flacără gaz; 8) — tub de nivel; 9) — coş de sîrmă; 10) — casoletă.

Pentru a urmări mai sigur temperatura atinsă în interiorul autoclavei se întrebuinţează diferite tuburi de control.

Astfel, pentru a avea siguranţa că s-a atins temperatura necesară în interiorul materialelor rău conducătoare de căldură (vată, pansamente) se introduc tuburi capilare de sticlă închise la ambele capete umplute cu o substanţă chimică cu punct de topire cunoscut.

Substanţa se amestecă de obicei cu 1% colorant (fuxină, eozină etc.), pentru a observa mai uşor dacă substanţa din tuburi s-a topit.

Scanned with OKEN Scanner

Reguli practice la sterilizarea în autoclavă

1. Se introduce apă distilată astfel ca nivelul să fie cu 1—2 cm deasupra coșului de sîrmă din interior. Apa care se introduce în autoclavă trebuie să fie apă distilată deoarece apa comună, prin evaporare, formează cu timpul cruste, datorită sărurilor pe care le conține ceea ce poate da loc la fenomene de calefacție. Dacă este în cantitate mai mică, temperatura nu va corespunde cu presiunea indicată de manometru și sterilizarea nu se va face cu vapori saturați. Se recomandă ca după fiecare sterilizare să se completeze apa evaporată.

2. Materialul de sterilizat este așezat în coșul de sîrmă după ce a fost protejat. Se evită așezarea recipientelor în apropierea pereților laterali ai cazanului autoclavei, unde vaporii se pot condensa.

3. Se fixează capacul pe cazan, strîngînd șuruburile treptat două cîte două, diametral opuse, pentru a avea aceeași presiune peste tot și pentru a nu deteriora garnitura. Se recomandă ca în timpul repausului, capacul să fie ridicat și sprijinit.

4. Se deschide robinetul de evacuare a vaporilor și apoi se aprinde gazul la început cu flacără mică. Chibritul aprins se aduce înaintea deschiderii robinetului de gaz, pentru a se evita formarea unui amestec de aer și gaz care poate provoca explozii.

Eliminarea aerului este necesară pentru a avea o concordanță între presiune și temperatură, forța elastică a aerului fiind alta decît a vaporilor de apă, ceea ce va duce la o sterilizare defectuoasă. După ce aerul a fost eliminat din autoclav se închide robinetul.

5. În momentul închiderii robinetului acul manometrului indică o presiune reală 0, care corespunde temperaturii de 100°. Acul urcă lent după aceea. Corespondențele dintre indicațiile manometrului și temperatura din interior sînt următoarele:

0,5 atmosfere corespund unei temperaturi de 110°;
0,75 atmosfere corespund unei temperaturi de 115°;
1 atmosferă corespund unei temperaturi de 120°;
2 atmosfere corespund unei temperaturi de 134°;
3 atmosfere corespund unei temperaturi de 144°C;
4 atmosfere corespund unei temperaturi de 152°.

O dată ce se atinge temperatura dorită, se reglează în mod corespunzător debitul de gaz și se menține constant timpul prevăzut.

Se va supraveghea autoclava în tot timpul funcționării pentru a evita presiuni mari care pot duce la accidente grave.

Scanned with OKEN Scanner

6. La sfîrșitul sterilizării se reduce flacăra treptat și robinetul se deschide numai după ce presiunea a scăzut la 0. Dacă s-ar deschide mai devreme, temperatura din cazan scade mai repede, iar temperatura din flacoane sau fiole rămîne mai mare, ceea ce poate produce spargerea.

Pe materialele de sterilizat nu se lipesc etichete și nu se scrie cu cerneală sau creion chimic, deoarece etichetele se deslipesc și cad iar scrisul cu cerneală sau creion chimic se șterge din cauza vaporilor.

Sterilizarea la autoclavă este un procedeu foarte bun, dar care nu poate fi aplicat la o serie de substanțe sau produse termolabile. Alcalinitatea cedată de sticlă datorită încălzirii favorizează fenomenele de descompunere.

Sterilizarea cu vapori destinși

Prin vapori destinși se înțeleg vaporii de apă saturați la presiunea normală și la 100°. Vaporii fluenți la 100° distrug mult mai ușor microorganismele decît aerul uscat la aceeași temperatură, deoarece vaporii acționează mai eficace asupra microorganismelor. Ei imbibă și gelifică membrana celulară, coagulînd astfel protoplasma lor.

Operația se execută în autoclavă lucrînd tot timpul cu robinetul deschis în vase de presiune cu ventilul deschis sau în vase simple acoperite cu capac, la care se adaptează termometrul. În interiorul vasului, obiectele de sterilizat se pun pe un suport.

Dependent de cantitatea materialului de sterilizat se întrebuințează aparate de diferite dimensiuni.

Sterilizarea cu vapori destinși are avantajul că vaporii de apă scaldă întreg materialul, iar temperatura vaselor cu soluții injectabile atinge sigur 100° dar sterilizarea nu este totdeauna sigură. Procedeul poate fi aplicat la sterilizarea unor preparate în care însăși substanța activă are oarecare acțiune bacteriostatică. F.R. IX admite procedeul în cazuri speciale, la soluțiile injectabile care conțin substanțe ce nu suportă temperaturi mari.

Sterilizarea prin filtrare

Sterilizarea prin filtrare se aplică mai ales soluțiilor injectabile cu substanțe active termolabile. Această metodă se aplică numai soluțiilor apoase și este neaplicabilă pentru suspensii și emulsii.

Scanned with OKEN Scanner

Soluțiile injectabile uleioase nu pot fi sterilizate prin această metodă, căci măresc permeabilitatea filtrului pentru bacterii.

Datorită dimensiunilor reduse ale porilor, filtrarea se face în ritm lent, de aceea trebuie executată în vid și sub presiune. Trebuie avut în vedere că sub acțiunea presiunii sau a vidului, microorganismele pot străbate porii filtrului, mai ales cînd se filtrează cantități mari de lichid. De asemenea, și toxinele pot trece în soluție. De aceea, filtrarea se asociază obișnuit cu adaos de substanțe bactericide, realizîndu-se o sterilizare mai sigură.

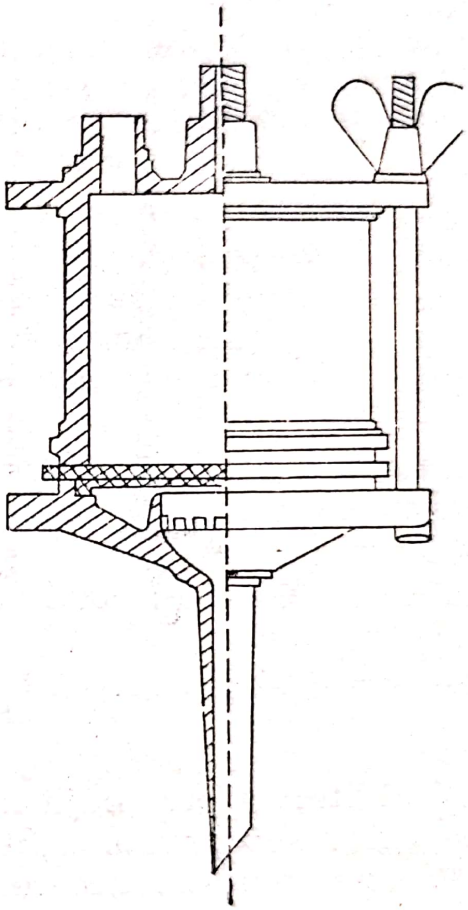


Fig. 41. — Filtru Seitz

Filtrele folosite se deosebesc prin natura materialului filtrant. Cele mai utilizate sînt: filtrele de azbest, de sticlă sinterizată, de pămînt silicos și de porțelan poros.

Filtrele de azbest sînt constituite dintr-un recipient de metal argintat cu fundul mobil și un suport pentru discul filtrant de azbest care poate fi asamblat cu șuruburi.

Filtrele Seitz (fig. 41) au ca material filtrant un strat gros de fibre de azbest și celuloză sau plăci de sticlă poroasă cu diametrul cuprins între 0,4 și 0,9 microni.

Filtrarea se face cu vid sau cu presiune. Filtrele se spală inițial cu acid clorhidric și multă apă distilată pentru a îndepărta sărurile de magneziu pe care le conțin și care ar putea modifica pH-ul soluțiilor.

Filtrele Seitz pot reține prin adsorbție o parte din principii activi.

Filtrele de sticlă sinterizată sînt constituite din pîlnii de sticlă de forme diferite, prevăzute cu un fund poros și o tije de scurgere. Fundul poros se obține prin presarea la cald a pulberii de sticlă de diferite granulații.

Pentru filtrarea bacteriană se folosesc filtrele G_5, G_4, G_3, G, M și F. Viteza de filtrare variază cu porozitatea și cu vidul realizat.

Scanned with OKEN Scanner

Filtrele G_3 sînt indicate pentru filtrarea prealabilă a colirelor și a soluțiilor injectabile, iar filtrele G_4 și G_5 pentru sterilizarea soluțiilor injectabile.

Bujiile filtrante sau lumînările filtrante au forma unor eprubete prevăzute cu o garnitură metalică cu tub de evacuare (fig. 42).

Bujia Berkefeld este confecționată din Kiselgur calcinat.

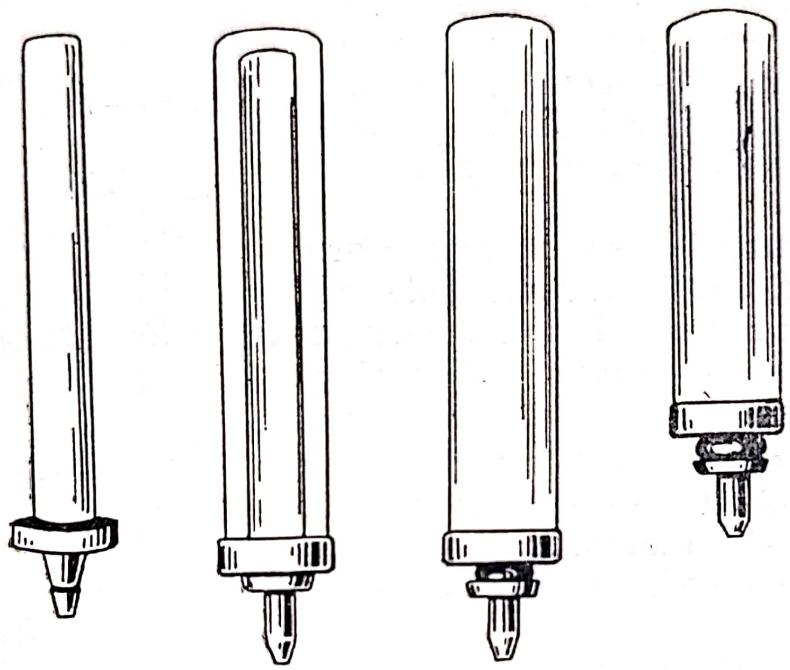


Fig. 42. — Bujii filtrante.

Filtrarea prin bujii necesită mai întîi o sterilizare a bujiilor în autoclav sub presiune. Sterilizarea la etuvă la temperaturi ridicate nu este indicată, deoarece microorganismele calcinate ar putea astupa porii.

Operația de filtrare se face trecînd lichidul prin filtru de la exterior la interior cînd curățirea și spălarea se fac mai ușor.

Filtre de porțelan poros mai utilizate sînt filtrele Selas, bujiile Pasteur-Chamberland și filtrele Doulton.

Filtrele Selas au 8 dimensiuni și 7 porozități diferite. Se curăță prin frecare cu o periuță și se sterilizează prin autoclavare sau calcinare 1 200° în cuptor electric.

Bujiile Pasteur-Chamberland sînt marcate L_1, $L_2 \ldots L_9$, după gradul de porozitare.

Filtrarea bacteriană este eficientă, expeditivă și aplicabilă acolo unde sterilizarea prin căldură este contraindicată. Se execută în condiții de asepsie riguroasă. Întreg echipamentul este sterilizat, iar manipularea trebuie să evite contaminarea în timpul lucrului.

Scanned with OKEN Scanner

Sterilizarea cu radiaţii

Sterilizarea cu raze ultraviolete aplicată mai puţin la sterilizarea medicamentelor este întîlnită mai mult în alte domenii (sterilizarea apei). Ca surse producătoare de radiaţii se folosesc lămpi cu arc cu vapori de mercur.

Iradierea ultravioletă este o metodă bună, folosită pentru sterilizarea aerului în încăperile unde se lucrează aseptic. Eficace sînt radiaţiile cu lungimi de undă cuprinse între 2 100 şi 3 300 Å, efectul maxim avînd lungimile de undă de 2 737—2 900 Å.

În ceea ce priveşte sterilizarea soluţiilor injectabile, razele ultraviolete prezintă dezavantajul că nu vin în contact cu toată masa de lichid din cauza sticlei, a stratului de lichid şi a prezenţei în soluţie a unor gaze. Ele provoacă o serie de modificări în compoziţia medicamentelor: oxidări (morfină, ezerină), hidrolize (glicozide), descompuneri (glucoză).

Sterilizarea cu ultrasunete are o aplicaţie redusă, deoarece aceste vibraţii exercită o oarecare influenţă asupra unor substanţe active.

Sterilizarea cu ajutorul razelor infraroşii este aplicată uneori la sterilizarea seringilor.

Sterilizarea cu radiaţii γ este procedeul cunoscut şi sub numele de sterilizare prin radiere la rece.

Principiul pe care se bazează acţiunea sterilizantă constă din administrarea unei doze determinată de energie (absorbită), capabilă să producă transformări ireversibile şi moartea microorganismelor.

Radiaţiile γ pătrund prin materialele obişnuite, ceea ce oferă posibilitatea de a se steriliza materialul ambalat.

Acest procedeu nu îşi găseşte încă o largă aplicare, deoarece poate produce o serie de descompuneri chimice. La antibiotice s-a observat o slabă coloraţie, iar soluţiile de glucoză, fructoză, zaharoză şi unele unguente suferă descompuneri sub acţiunea radiaţiilor γ. Un alt dezavantaj este preţul de cost ridicat al instalaţiilor.

Sterilizarea cu substanţe chimice

Procedeul constă în a adăuga în medicamentul injectabil substanţe cu proprietăţi bactericide sau bacteriostatice, care distrug, împiedică înmulţirea sau reduc vitalitatea microorganismelor.

Scanned with OKEN Scanner

Unele farmacopei admit adaosul de substanţe antiseptice la unele preparate injectabile (cum sînt unele soluţii multidoze), în special la cele care nu pot fi sterilizate cu ajutorul căldurii.

Sterilizarea chimică se aplică mai ales în vederea asigurării conservării sterile a medicamentelor preparate aseptic.

Acţiunea bactericidă a unei substanţe depinde de natura şi structura ei chimică, de mediul în care se găseşte şi de rezistenţa microorganismelor. Substanţele antiseptice se mai numesc şi substanţe conservante (cînd sînt folosite în vederea împiedicării alterării medicamentelor), sau substanţe dezinfectante (cînd sînt folosite în vederea distrugerii microorganismelor.

Fenolul în concentraţie de 0,5—1% este folosit ca substanţă antiseptică. Se adaugă serurilor, vaccinurilor şi preparatelor opoterapice.

În locul fenolului se pot folosi metacrezolul şi tricrezolul în proporţie de 0,3%, paraclormetacrezolul 0,05—0,1%, avînd acţiune antiseptică mai pronunţată decît el şi mai puţin nocivă asupra organismului.

Esterii acidului parahidroxibenzoic, nipaginul şi nipasolul în proporţie de 0,1—0,2%, sînt bacteriostatici, mai activi decît acidul însăşi, activitatea lor creşte pe măsură ce radicalul alcoolic, cu care este esterificat, are catena mai lungă.

În general se întrebuinţează esterul etilic şi propilic care sînt neutri.

Complecşii organici ai mercurului au acţiune bactericidă şi bacteriostatică.

Mertiolatul de sodiu (etilmercurtiosalicilatul de sodiu) în concentraţie de 0,01 g/l este un bactericid energic, folosit din ce în ce mai mult.

Merfenul (azotat de mercurifenil) şi acetatul de mercurifenil sînt întrebuinţate la sterilizarea catgutului, a colirelor etc.

Bromura de cetilpiridiniu acţionează ca bactericid în concentraţie de 1 : 400 000 asupra bacteriilor grampozitive.

În unele cazuri se aplică sterilizarea chimică, sprijinită pe acţiunea oligodinamică a unor metale: argint, mercur, zinc, nichel. Cantităţi infime de metal, foarte fin dispersate în apă, au o acţiune bactericidă importantă. Astfel, 40 γ argint/litru de apă poate reduce vitalitatea a 100 000—800 000 bacili coli dintr-un mililitru în timp de 24 de ore.

Acţiunea antiseptică a diferitelor substanţe creşte la început în raport cu concentraţia, ca apoi să rămînă staţionară. Fenolul face excepţie, fiind mai activ în concentraţie mică decît în concentraţie mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Antisepticele acţionează în condiţii optime în soluţii apoase. În alcool, uleiuri, solvenţi anhidri, microbii nu se îmbibă cu apă şi antisepticul nu poate pătrunde în interiorul celulei. Aşa se explică de ce alcoolul de 50—60° are o acţiune antiseptică mai mare ca cel de 95°.

Sînt mai mulţi factori care duc la aplicarea limitată a acestui procedeu:

— rezistenţa germenilor depinde de specia bacteriană şi nu este aceeaşi pentru formele vegetative şi spori;

— rezultatul obţinut depinde de numărul de germeni prezenţi iniţial pe milimetru;

— eficacitatea este în funcţie de durata de contact şi de mai mulţi factori fizico-chimici, cum ar fi pH-ul, presiunea osmotică şi potenţialul oxidoreducător greu de realizat;

— după contact prelungit cu soluţiile puţin concentrate, germenii pot deveni rezistenţi;

— pentru atingerea unei doze active faţă de germeni, trebuie să se administreze adeseori o doză toxică pentru organism;

— soluţiile antiseptice concentrate atacă adesea instrumentele care trebuie să fie sterilizate;

— mai mulţi antiseptici sînt incompatibili cu constituenţii obişnuiţi ai soluţiilor injectabile;

— antisepticul să nu poată reacţiona cu moleculele organice ale ţesuturilor, care îl inactivează sau îi reduc puterea microbicidă. Unindu-se cu proteinele, formolul, de exemplu, şi hipocloriţii îşi pierd o parte importantă din proprietăţile dezinfectante.

Sterilizarea cu substanţe chimice nu prezintă deci o rezolvare practică, deoarece necesită cantităţi mari de substanţe antiseptice care, introduse în organism, pot provoca efecte dăunătoare.

Procedeul aseptic

Acest procedeu se recomandă pentru sterilizarea preparatelor sensibile la acţiunea căldurii şi, în consecinţă, nesterilizabile printr-unul din procedeele obişnuite. Cum nu este posibil să se aplice un procedeu de sterilizare la produsul finit, se preferă realizarea amestecului din constituenţii sterilizaţi fiecare separat, evitîndu-se orice contaminare în cursul operaţiei finale.

Materialul trebuie să fie sterilizat în prealabil prin procedeul cel mai adecvat (autoclavare, flambare, cuptor Pasteur) la fel ca şi excipienţii. Condiţionarea trebuie să fie judicioasă. La nevoie se lucrează în apropierea unei flăcări sau sub iradiere şi se flambează

Scanned with OKEN Scanner

pereții externi ai flaconului destinat pentru introducerea medicamentului. În tot cursul operației se lucrează evitîndu-se sursele obișnuite de contaminare, știind că organismele vii se pot găsi în aer, pe mîinile operatorului (provenind din gură sau nas, de unde și necesitatea de a purta mască), pe recipiente etc.

O perdea bactericidă de raze ultraviolete pe care personalul trebuie să o traverseze și introducerea de aer condiționat și steril limitează contaminarea. De asemenea, manipularea și prepararea medicamentelor se face protejat, în spatele unor pereți de sticlă sau material plastic, ceea ce sporește securitatea.

Personalul este o sursă importantă de contaminare. Persoanele care lucrează în aceste sectoare trebuie să aibă o calificare foarte bună, să fie disciplinate și ordonate, să respecte riguros toate regulile de lucru. Să aibă o sănătate foarte bună.

În industrie, totul se lucrează în blocuri sterile. Operatorii își spală mîinile cu o soluție de săpun dezinfectantă sau o soluție de Desogen 1%. În cadrul oficinei se prepară unguente și suspensii sterile, cît și colire sterile sau chiar soluții injectabile.

Compartimentul aseptic presupune o serie de amenajări speciale pentru a putea fi spălat, tratat cu antiseptici și întreținut în condiții de maximă curățenie; se recomandă ca echipamentul cu care se lucrează să fie plasat în niște aseptice.

În unele cazuri cînd cantitatea de produs este mică se utilizează o boxă de sticlă sau plexiglas prevăzută cu două găuri laterale pentru brațe. Interiorul nișei este curățat, spălat și tratat cu antiseptice.

Accesul personalului în compartimentul aseptic se face printr-un sas. Persoanele care lucrează trebuie să poarte halate sterile, măști, bonete, mănuși de cauciuc sterile și acoperitoare pentru picioare. Este indicat ca deplasările să fie minime, iar în timpul lucrului este interzisă intrarea sau ieșirea din încăpere. O importanță deosebită o are curățirea aerului din încăpere.

În unitățile moderne un progres remarcabil a fost realizat prin crearea spațiilor de curgere laminară a aerului. Aceasta presupune introducerea de aer steril și filtrat, care se deplasează în direcții paralele cu viteză uniformă. Aerul scaldă întreaga arie de lucru de unde sînt îndepărtate cu o eficiență de 99% particulele mici de impurități înlăturîndu-se agenții contaminanți.

Curgerea aerului poate avea loc pe direcție orizontală sau verticală.

Procedeul aseptic este utilizat și la prepararea unor soluții injectabile cum ar fi soluțiile cu: argint coloidal, bicarbonat de sodiu,

bromhidrat de homatropină sau de scopolamină, clorhidrat de apomorfină (cu adaus de +0,05%, metabisulfit de sodiu), glicerofosfat de calciu, hexametilentetramină, levorenină, protargol, salicilat de fizostigmină etc.

Trebuie să se prepare adesea extemporaneu soluții sterile, atunci cînd principiul activ se descompune în soluție apoasă la temperatura obișnuită, într-un timp mai lung sau mai scurt, așa cum se petrece în cazul arsfenaminei. acetilcolinei, barbituricelor solubile, hormonilor gonadotropi, unele antibiotice. Aceste produse se vor elibera în fiole uscate sterile, întovărășite de o altă fiolă care conține solventul sau adesea în fiole duble. Medicul prepară soluția rapid înaintea injecției.

Etichetarea și ambalarea

Condiționarea finală a preparatelor urmărește să dea informații asupra produsului și utilizării acestuia, să asigure o protecție în timpul transportului și eventual să ducă la un aspect plăcut. La preparatele industriale ambalajul prevede indicații asupra numărului seriei și data fabricației și conține prospectul de prezentare.

Sterilizarea în farmacie

În continuare se prezintă unele indicații privind aplicarea sterilizării în farmacie.

1. *Articole de sticlă*

Articolele de sticlă vor fi curățite cu grijă înaintea operației de sterilizare propriu-zise: mai întîi cu apă în care s-a dizolvat carbonat de sodiu 1—2%, apoi cu apă ușor acidulată cu acid clorhidric 2% și pe urmă cu apă distilată pînă la neutralitate. Se usucă apoi cu atenție. Se procedează în același fel cu toate obiectele destinate preparării medicamentelor sterile.

Fiolele goale sînt sterilizate prin încălzire la etuvă cu aer uscat 1 oră și jumătate, la 160—190° sau 2 ore la 120°.

Obiectele de sticlă sînt sterilizate, după caz, fie prin flambare, fie la etuvă cu aer, ca și fiolele, fie cu vapori fluenți, la autoclavă, sau prin imersie timp de o jumătate de oră în apă în fierbere.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Obiecte de cauciuc*

Pot fi sterilizate prin încălzire jumătate de oră la 100°C, în vapori prin încălzire la autoclav (20 de minute, la 110—120°C) sau prin imersie timp de jumătate de oră în baia de apă în fierbere.

Tuburile de cauciuc destinate injecțiilor intravenoase sînt tratate în prealabil timp de 1/2—1 oră cu o soluție de 5% carbonat de sodiu, pentru îndepărtarea sulfului și a altor impurități. Ele sînt spălate cu apă timp de 2 ore, apoi cu apă distilată și, în final, sînt autoclavate jumătate de oră la 120°C și introduse în autoclavă în așa fel încît să permită circulația vaporilor (în spirală).

3. *Obiecte metalice*

Sînt flambate sau sterilizate la etuvă cu aer la 120° sau 160—180° fie prin imersie timp de o jumătate de oră pe baia de apă în fierbere care conține o soluție de 1—2% carbonat de sodiu sau borax (dacă materialul este inoxidabil).

Tuburile de cupru pentru pomezile oftalmice sterile sînt autoclavate la 120° sau supuse 3 ore la etuva cu aer uscat la 140°.

Au fost propuse mai multe soluții dezinfectante pentru sterilizarea instrumentelor de chirurgie:

— Soluția Novak: crezol saponat 2%, glicerină 5% într-un amestec de părți egale de apă și alcool.

— Soluție de formol: formol 37% 50 ml, alcool 70°, 450 ml, borax *q.s.* pentru obținerea unei soluții saturate sau formol 37%, 554 ml borax, 62,5 g apă *q.s.* pentru 1 000 ml.

— Merfenul în soluție 1 : 12 500 (contact 10 minute), soluțiile de mertiolat de 1 : 1 000 și 1 : 5 000 și sărurile de amoniu cuaternar de 1 : 1 000 în apă, cu adaus de 0,5% nitrat de sodiu pentru reducerea coroziunii, se utilizează des.

4. *Diverse*

a) *Seringi pentru injecții:* fie prin autoclavare (20—45 de minute la 120°) în cutii metalice convenabile, cu capac neermetic, după care se șterg cu grijă sau se usucă eventual la etuvă cu aer la 110°, fie prin încălzire directă la etuvă timp de 3 ore la 140° sau 2 ore la 100° sau 1 oră la 170° (după rezistența la diferite temperaturi).

b) *Sticlă sinterizată* (filtre, pîlnii etc.), autoclavare 20 de minute la 120° sau încălzire la etuvă cu aer uscat 2 ore la 160° sau 3 ore la 140°.

Scanned with OKEN Scanner

c) *Dopuri și capace de cauciuc:* autoclavare la 120°, timp de 20 de minute.

d) *Hîrtie de filtru:* etuvă cu aer, 2 ore la 120°.

e) *Filtre de azbest:* autoclavare, 20 de minute la 120°.

f) *Material plastic:* autoclavare, 20 de minute la 120°, în funcție de calitatea plasticului.

5. *Produse medicamentoase și excipienți*
(care nu sînt în soluție)

Atunci cînd pulberile medicamentoase suportă căldura, ele vor fi sterilizate în mod obișnuit prin încălzire timp de o oră la 150° în recipiente cu bază destul de mare așa încît să ofere căldurii o suprafață mai mare de contact. Se pot steriliza în acest mod sulfamidele obișnuite și pulberile compuse. De exemplu, talcul sau amestecul de alaun, oxid de zinc și talc, utilizat ca astringent prin aplicare ombilicală la nou-născuți.

Cînd pulberile sînt hidratate, se usucă în prealabil la 100° înainte de a fi împachetate și se condiționează în recipiente uscate sau în atmosferă uscată, după care se pot aduce la temperatura de 150° timp de o oră. Amidonul și produsele similare sînt sterilizate prin acest procedeu.

Penicilina Na sau G este adesea diluată cu o pudră inertă, ca lactoza; aceasta din urmă este sterilizată mai întîi prin încălzire timp de o oră la 150°, după deshidratare la 110—120°. Se amestecă aseptic cu sarea de penicilină, ea însăși sterilă (în industrie se liofilizează soluția de penicilină filtrată pe filtre Seitz E.K.).

CONTROLUL MEDICAMENTELOR INJECTABILE

Controlul preparatelor injectabile urmărește verificarea calității materiilor prime, verificarea unor operații ale procesului productiv și desigur controlul produsului finit.

Controlul materiilor prime, pe lîngă probele de rutină, prevede pentru unele substanțe controlul substanțelor pirogene. Apa, așa cum s-a văzut, formează obiectul unor cercetări speciale pentru a se asigura puritatea chimică și bacteriologică cerută.

Procesul tehnologic se efectuează incluzîndu-se numeroase încercări privind umplerea fiolelor, timpul de sterilizare, identificarea produsului, conformitatea etichetării.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra produsului finit se pot aplica numeroase teste de control, unele comune pentru toate preparatele, altele aplicate la un număr mai restrîns de produse, dependent de specific.

Testele mai uşor de aplicat sînt: probe chimice uzuale (reacţii de identificare şi determinare cantitativă), aspect (culoare, claritate), pH. Suspensiile injectabile trebuie să corespundă la proba de pasaj. După omogenizarea suspensiei prin agitare, se aspiră într-o seringă de mărime adecvată şi se evacuează apoi un jet continuu într-un recipient prin acul de seringă nr. 16. După 10 minute se agită din nou suspensia din recipient şi se repetă operaţia.

Produsul este corespunzător dacă la cele două încercări toată cantitatea de suspensie a trecut prin ac în jet continuu.

La produsele la care suspendarea în solvent se face înainte de administrare, flaconul cu substanţa se agită înainte şi după introducerea solventului respectiv.

Toate operaţiile aplicate la prepararea medicamentelor injectabile se efectuează fără întrerupere.

La acestea se adaugă teste foarte importante, care însă necesită o dotare corespunzătoare pentru a fi aplicate (sterilitate, substanţe pirogene, substanţe hipotensive).

Conservarea

Soluţiile injectabile se păstrează ferite de lumină, evitînd temperaturile joase care ar putea provoca îngheţarea soluţiilor. Această indicaţie dată de farmacopee este de mod general. Pentru cazuri particulare se specifică la fiecare monografie recomandări corespunzătoare. La o serie de produse se prevede menţionarea unui termen de valabilitate.

Exemple de medicamente injectabile

În continuare sînt prezentate medicamentele injectabile uzuale care pot fi preparate în farmacii, cele mai multe fiind preparatele oficinale.

La unele formule care se folosesc atît sub formă de injecţii cît şi sub formă de perfuzii, s-au făcut menţiunile necesare (clorură de sodiu, glucoză, edetat de calciu şi de sodiu).

Sînt trecute soluţiile injectabile propriu-zise, preparatele condiţionate sub formă uscată şi suspensiile.

Scanned with OKEN Scanner

La fiecare preparat s-au făcut menţiuni asupra preparării, stabilităţii, condiţiilor de păstrare şi eliberare şi scurte date asupra acţiunii şi a indicaţiilor terapeutice.

Adrenalină

Se prezintă sub formă de soluţie de clorhidrat de adrenalină în concentraţii de 1‰ în fiole de 1 ml. Adrenalina se dizolvă în prezenţa acidului clorhidric cînd rezultă clorhidrat de adrenalină solubil. Se adaugă pirosulfit de sodiu pentru stabilizare şi clorură de sodiu pentru izotonizare. Se înfiolează în atmosferă de bioxid de carbon şi se sterilizează la 100°C timp de 15 minute. Dizolvarea adrenalinei se poate face şi în prezenţa acidului tartric ca în formula dată de F.R. VIII. În F.R. IX nu mai figurează.

Este o soluţie limpede, incoloră, cu pH 3—4.

Măsurile care se iau în timpul lucrului trebuie să asigure stabilitatea adrenalinei la oxidare, cînd adrenalina se transformă în adrenocrom colorat în roşu, apoi în produşi de descompunere de culoare brună care nu au efect terapeutic.

Se păstrează ferit de lumină; are termen de valabilitate 1 an.

Indicat în criză de astm bronşic (indicaţie majoră) stop cardiac (intravenos sau intracardiac).

Se administrează subcutanat sau intramuscular 1/2—1 fiolă.

Se păstrează în dulapul *Venenum.*

Sulfat de atropină

Se prezintă sub formă de soluţie de sulfat de atropină în concentraţie de 1 şi 0,25 g‰ în fiole de 1 ml. După F.R. IX sulfatul de atropină se dizolvă în apă. Se potriveşte pH-ul cu acid clorhidric 0,1 N, se completează cu apă şi se filtrează. Se înfiolează şi se sterilizează.

Soluţie limpede, incoloră, pH 3,5—4,5.

Sulfatul de atropină este un alcaloid care se descompune datorită hidrolizei mai ales la pH-uri ridicate. Deoarece sterilizarea este un factor favorizant, se recomandă sterilizarea prin tindalizare sau cu vapori fluenţi timp de 30 de minute.

Parasimpaticolitic cu efecte marcate antispastice, midriatice şi antisecretorii, este indicat în colică (hepatică, renală), astm bronşic, boala Parkinson.

Se conservă în fiole incolore ferit de lumină, la *Venenum.*

Scanned with OKEN Scanner

Bromura de calciu

Este o soluție apoasă 10% de bromură de calciu, condiționată în fiole de 10 ml.

Soluție limpede, incoloră, cu gust sărat și amărui cu pH 5—7. Se administrează în stări de hipersensibilitate nervoasă, insomnie, migrene, astm, tuse convulsivă, sub formă de injecții intravenoase. Nu se administrează la copii.

Se păstrează la loc uscat ferit de lumină.

Butilscopolamoniu

Este o soluție apoasă care conține 1 g% bromură de N-butilscopolamoniu izotonizată cu glucoză, condiționată în fiole de 1 ml. Produsul industrial poartă denumirea de *Scobutil*.

Sterilizarea se face la 120°C timp de 20 minute.

Lichid limpede, incolor, fără miros, cu pH 4—5,5.

Anticolinergic, parasimpaticolitic, cu acțiune antispastică asupra musculaturii netede, diminuează motilitatea și secreția gastrică, biliară și pancreatică. Este indicat în colică nefritică și biliară, dismenoree, parkinsonism. Se administrează 1 fiolă de 1—3 ori/zi în injecții intramusculare sau intravenoase, lent.

Scobutil compus

Este produsul care conține 0,02 g bromură de N-butilscopolamoniu și 2,5 noraminofenazonă pe o fiolă de 4 ml și are acțiune asemănătoare. Are în plus și acțiune analgezică. Se administrează în colică biliară sau nefritică, 1 fiolă intravenos lent. În celelalte cazuri se injectează intramuscular profund. Se păstrează la loc uscat, răcoros, ferit de lumină.

Clorura de calciu

Este o soluție apoasă care conține 10 sau 20% clorură de calciu, condiționată în fiole de 10 ml.

În F.R. IX sînt date două formule cu concentrația de 10 și 20 g% clorură de calciu în apă. Clorura de calciu se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se completează cu apă la 100 ml. Soluția se filtrează, se înfiolează și se sterilizează la 120° timp de 20 minute sau la 100° 30 minute.

Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat și amar, cu pH 5,5—7.

Scanned with OKEN Scanner

Este indicat în spasmofilie, tetanie, hemoragii, carență de calciu, pleurezii, diferite stări alergice.

Este interzisă utilizarea în timpul tratamentului cu produse digitalice și în insuficiența renală gravă. Injectarea se face numai intravenos în ritm lent. Administrat intramuscular sau subcutanat produce necroză a țesuturilor.

Gluconat de calciu

Este o soluție apoasă care conține gluconat de calciu și levulinat de calciu în concentrație de 10% și prezentat în fiole de 5 și 10 ml.

Ca sursă de calciu organic se administrează obișnuit calciu sub formă de gluconat, levulinat, zaharat, lactobionat, galactonat. Gluconatul de calciu este cel mai folosit deoarece este bine tolerat.

Indicat în hipocalcemie, rahitism, tuberculoză, hemoragii de diferite etiologii, convalescență.

Se administrează 10 ml/zi în injecții intramusculare sau intravenoase lente, în hemoragii. Nu mai figurează în F.R. IX.

Cafeină natriu benzoică

Este o soluție apoasă de cafeină și benzoat de sodiu 25% care se prezintă sub formă de fiole de 1 ml.

În farmacopee figurează o soluție injectabilă care conține 12,5 g% cafeină și 12,5 g benzoat de sodiu.

Dizolvarea substanțelor se face în apă fierbinte, iar sterilizarea se poate face la 120°C 20 de minute.

Este o soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust dulceag și apoi amar, cu pH 6,5—8.

Farmacopeea admite și prepararea direct din cafeină și benzoat de sodiu.

Este un analeptic respirator și cardiovascular care se administrează subcutanat.

Clorura de sodiu

Este o soluție apoasă hipertonică în concentrație de 10 sau 20%. Produsul industrial este prezentat în fiole de 10 ml.

În farmacopee este prevăzută soluția izotonică de clorură de sodiu cu o concentrație de 0,9 g% și două soluții hipertonice cu concentrații de 10 și 20 g% clorură de sodiu.

Soluția izotonică de clorură de sodiu poartă și denumirea de soluție fiziologică de clorură de sodiu sau ser fiziologic. Denumirea de ser acordată în trecut unor soluții injectabile care se administrează

Scanned with OKEN Scanner

în cantități mari este improprie. Cerința de a realiza astfel de soluții cu o tonicitate și un conținut ionic cît mai apropiate de cele ale lichidelor din organism nu poate fi realizată decît parțial. De aceea denumirea de seruri dată unor soluții izotonice nu corespunde exigențelor actuale cerute unui lichid cu proprietăți cît mai apropiate de ale serului sanguin.

Soluția fiziologică se administrează sub formă de injecții intramusculare și intravenoase sau perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidroelectrolitic sau ca dizolvant pentru administrarea injectabilă a unor medicamente care se condiționează sub formă de pulbere sterilă. Soluția izotonică poate fi înlocuită cu soluții mai complexe cum sînt soluțiile Ringer, Ringer-Locke sau Darow, care conțin pe lîngă clorură de sodiu, clorură de calciu, clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu sau glucoză.

Soluțiile de clorură de sodiu se obțin prin dizolvarea în apă distilată, proaspăt fiartă și răcită, după care se ajustează volumul în conformitate cu datele din formulă și apoi se filtrează. Soluția se repartizează în fiole.

Soluții limpezi, incolore, cu gust sărat, fără miros, pH 5,5—7,0.

Sterilizarea nu prezintă nici o dificultate. O sterilizare riguroasă poate fi obținută prin încălzire la autoclavă la 120° timp de 20 minute, dar este satisfăcătoare și sterilizarea la 100° în vapori fluenți sau prin fierbere în baie de apă timp de 60 minute.

În cazul folosirii unor flacoane sau borcane de sticlă este recomandabil ca acestea să fie spălate în prealabil cu o soluție de acid clorhidric diluat 1—2% pentru îndepărtarea alcalinității superficiale, după care se spală cu apă distilată.

Soluțiile hipertonice se administrează numai intravenos sub formă de injecții sau perfuzii. Administrarea paravenoasă provoacă necroză. Se recomandă în vărsături postoperatorii, diferite stări patologice care provoacă pierderi de electroliți pentru reglarea echilibrului osmotic celular. Se administrează adesea încălzite la 37—38°.

Datorită pericolului pe care îl prezintă pentru administrare se etichetează: atenție, soluția hipertonică să se întrebuințeze cu precauție.

Edetamin

Produsul este constituit dintr-o soluție apoasă 10 g% de calciu acetilendiaminotetraacetic disodic în fiole de 10 ml.

Substanța activă rezultă în cursul procesului de preparare în urma reacției dintre acid edetic și carbonat de calciu urmată de neutralizare cu hidroxid de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru stabilizare se poate adăuga și gluconat de calciu.
Sterilizarea se face la 100° timp de 30 minute.
Soluție limpede, incoloră, cu pH 6,7—7,2.
Este un agent chelator care fixează ionii metalici bi și trivalenți, indicat în intoxicații cu metale. Se administrează sub formă de perfuzie lentă.

Efedrină

Produsul se condiționează în fiole de 1 ml, concentrația 1 g% fiind administrată la copii, iar cea de 5 g% la adulți.
Sterilizarea se face la 100° timp de 30 minute.
Este o soluție limpede, incoloră, inodoră, cu gust slab amar și pH slab acid.
Are acțiune simpatomimetică și se prescrie în sindroame alergice, hipotensiune arterială, unele intoxicații sub formă de injecții subcutanate sau intramusculare.
Nu mai figurează în F.R. IX.

Fenobarbital

Este o soluție de fenobarbital 10% în propilenglicol condiționat în fiole de 2 ml (F.R. IX).
Fenobarbitalul se dizolvă în cantitatea corespunzătoare de propilenglicol. Derivații barbiturici solubili, respectiv sărurile nu sînt stabile suferind o descompunere hidrolitică destul de rapidă.
Soluția injectabilă de propilenglicol nu se administrează intravenos.
Sedativ, hipnotic de lungă durată, anticonvulsivant, în intoxicații cu stricnină, în tetanos 2—3 fiole/zi, intramuscular.
Se păstrează la *Separandum.*

Glucoza

Este o soluție apoasă care conține 20, 33 și 40 g% glucoză și se prezintă sub formă de fiole de 10 ml. Soluțiile se ajustează la pH 4,0 cu acid clorhidric 0,1 N.
Lichid limpede, incolor, cu gust dulce fără miros, cu pH 3,0—5,0. O eventuală colorație a soluției 20% și a soluțiilor 33% și 40% diluate la 20% nu trebuie să fie mai intensă decît etalonul prevăzut la monografia respectivă.
Se lucrează cu glucoză oficinală anhidră deoarece glucoza hidratată dă soluții opalescente și colorate. Reacția alcalină provoacă în-

Scanned with OKEN Scanner

gălbenirea soluțiilor sau caramelizarea. Temperatura, timpul de încălzire și gradul de puritate al glucozei influențează această transformare. La pH acid soluțiile sînt stabile și pot fi sterilizate chiar la 120° fără să apară colorații. Adaosul de acid clorhidric este permis pentru soluțiile care se administrează în volum mic. Administrarea unor cantități mari de soluție de glucoză cu pH acid poate da inconveniente.

Sterilizarea se poate face la 100° timp de 30 minute.

Aceste soluții sînt hipertonice și se administrează numai intravenos 100—300 ml/zi. Nu se administrează în țesuturi, fiind necrozante.

Substanță energetică, deshidratant al țesuturilor, diuretic prin hidremie este indicată în alimentația parenterală a bolnavilor grav, denutriți, insuficiență cardiacă, renală și hepatică, șoc traumatic și operator.

Se păstrează la loc uscat la temperatura obișnuită (maximum 20°) și ferit de lumină.

În locul soluției de glucoză se poate întrebuința soluția de zahăr invertit 20%. Aceasta se obține prin sterilizarea unei soluții de zahăr în prezența acidului clorhidric la 105° timp de 30 minute de două ori la interval de 24 de ore. În timpul încălzirii are loc hidroliza acidă a zaharozei. Soluția injectabilă de invertoză constituie un aliment mai eficace decît glucoza.

Este prevăzut în F.R. IX.

Heparină

Soluție apoasă, care conține 5 000 U. I. heparină sodică/ml și se prezintă sub formă de fiole de 1 ml. Soluția se stabilizează la pH 7,5 cu hidroxid de sodiu. Se pot adăuga conservanți. Soluția se filtrează prin filtru bacteriologic și se înfiolează.

Este o soluție limpede, galbenă; 2 ml soluție injectabilă se diluează cu 8 ml apă; soluția nu trebuie să fie mai intens colorată decît etalonul prevăzut. Farmacopeea prevede controlul substanțelor hipotensive, impurităților pirogene și impune menționarea termenului de valabilitate.

Este un anticoagulant și factor lipolitic. Se păstrează la *Separandum.* Are termen de valabilitate 2 ani.

Hidromorfon (Dilauden)

Soluția apoasă care conține 0,2 g% clorhidrat de dihidromorfinonă, este condiționată în fiole de 1 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţia se stabilizează cu acid clorhidric la pH 3,5, se înfiolează şi se sterilizează.

Soluţie limpede, incoloră, cu gust amar, cu pH 3—4.

Analgezic central de tipul morfinei indicat în neoplazii, infarct miocardic şi pulmonar acut, colici, arsuri întinse. Este un stupefiant şi se păstrează la *Venenum*.

Nu mai figurează în F.R. IX.

Hidromorfon-atropină (Dilauden-atropină)

Este o soluţie apoasă care conţine 0,2 g% clorhidrat de dihidromorfinonă şi 0,03 g% sulfat de atropină, condiţionată în fiole de 1 ml.

Analgezic central şi spasmolitic indicat în dureri neoplazice, colice hepatice sau renale.

Se administrează intramuscular sau subcutanat.

Este un stupefiant şi se păstrează la *Venenum*.

Nu mai figurează în F.R. IX.

Hidromorfon-scopolamină (Dilauden-scopolamină)

Produs asemănător cu precedentul, care în loc de sulfat de atropină conţine aceeaşi cantitate de bromhidrat de scopolamină.

Stupefiant, se păstrează la *Venenum*.

Insulina şi Insulina P

Soluţie injectabilă de insulină din pancreas de bovine sau de porc (Insulina P) cu o concentraţie de 40 U. I. insulină pe ml şi condiţionată în flacoane de 1 ml.

Prepararea se face prin dizolvarea insulinei în apă în prezenţa unor stabilizanţi şi a unor conservanţi adecvaţi, după care se adaugă acid clorhidric 0,1 N pentru a se ajunge la pH 3. Se poate adăuga glicerină drept stabilizant şi ca antiseptici crezol sau fenol 0,1—0,25 g%.

Se lucrează aseptic şi eventual se filtrează printr-un filtru bacteriologic.

Este o soluţie limpede, incoloră (farmacopeea menţionează un etalon de culoare).

Insulina este un hormon pancreatic cu acţiune hipoglicemiantă indicat în diabet zaharat, cură de îngrăşare, sub strictă supraveghere medicală.

Scanned with OKEN Scanner

Se păstrează la întuneric la rece, evitînd înghețarea soluției. Termen de valabilitate 2 ani.

Este prevăzută în F.R. IX.

Izoniazidă

Soluție apoasă cu concentrații de 2,5% sau 5% izoniazidă, condiționată în fiole de 10 ml. Sterilizarea poate avea loc la 120°C timp de 30 minute.

Este un lichid limpede, incolor (o eventuală coloratie se compară cu un etalon limită), fără miros, cu gust sălciu și pH 6.

Chimioterapic cu indicații în tuberculoză, se administrează sub formă de injecții intramusculare.

Nu mai figurează în F.R. IX.

Sulfat de magneziu

Soluție apoasă care conține 20 g% sulfat de magneziu, condiționată în fiole de 10 ml.

Sulfatul de magneziu se dizolvă în 60 ml apă proaspăt fiartă și răcită, se completează cu apă la 100 ml, se filtrează.

Sterilizarea se face la 120° timp de 20 minute.

Este un lichid limpede, incolor, cu gust sărat și amar, fără miros, cu reacție neutră sau aproape neutră (pH 6—7,5).

Are acțiune spasmolitică, anticonvulsivantă, antiemetizantă și sedativă. Se administrează sub formă de injecții intramusculare sau intravenoase lente.

Este prevăzută în F.R. IX.

Metenamin (Hexamin)

Este o soluție apoasă care conține 25 g% metenamină, condiționată în fiole de 5 ml.

Se prepară soluții 25 sau 40% care se sterilizează prin tindalizare sau se aplică procedeul aseptic. Temperatura ridicată favorizează descompunerea cînd pH-ul crește de la 7,8 la 9,2.

Antiseptic al căilor urinare, eficace mai ales cînd urina are pH acid, indicat în infecții urinare.

Nu mai figurează în F.R. IX.

Scanned with OKEN Scanner

Morfina

Este o soluţie apoasă cu o concentraţie de 2 g% clorhidrat de morfină, condiţionată în fiole de 1 ml.

Pentru asigurarea stabilităţii se adaugă soluţie de acid clorhidric 0,1 N pînă la pH 3,5 şi edetat de calciu şi de sodiu. Se sterilizează la 100° timp de o oră.

Este un lichid limpede, incolor (o eventuală coloraţie nu trebuie să depăşească etalonul de culoare prevăzut de F.R. VIII).

Este un analgezic central, puternic. Stupefiant. Se păstrează la *Venenum;* este supus legii stupefiantelor.

Salicilat de sodiu

Soluţie apoasă care conţine 10%, 20% şi 40% salicilat de sodiu, condiţionată în fiole brune de 10 ml.

Se poate aplica sterilizarea la 120° timp de 20 minute. Se pot adăuga stabilizanţi.

Este un lichid limpede, incolor, cu gust dulceag şi pH 5—6.

Antiinflamator, analgezic, antipiretic şi antireumatic. Indicat în poliartrită, artrite, gută, varice — ca sclerozant (soluţie 20% şi 40%).

În tratamentul reumatismului poliarticular acut se asociază cu o soluţie glucozată 20—30% sub formă de injecţii intravenoase lente.

În F.R. IX nu mai figurează.

Tiosulfat de sodiu

Soluţie apoasă, conţinînd 10 şi 20 g% tiosulfat de sodiu, condiţionată în fiole de 10 ml. Se pot adăuga stabilizanţi. Sterilizarea se face la 100° timp de 30 minute.

Este un lichid limpede, incolor, cu gust sărat şi amărui. Indicat în accidente anafilactice şi reacţii alergice (boala serului, dermatoze alergice, urticarie, eczeme).

Este un desensibilizant şi antitoxic. Se administrează intravenos lent.

În F.R. IX nu mai figurează.

Ser neurotonic

Soluţie apoasă condiţionată în fiole de 1 ml care conţine sulfat de stricnină 0,1 g, cacodilat de sodiu 5 g, glicerofosfat de sodiu 10 g la sută. Preparată fără precauţii se ajunge la precipitare. Alcalinitatea cacodilatului de sodiu şi a glicerofosfatului de sodiu duce la

Scanned with OKEN Scanner

precipitarea stricninei bază, după ce în prealabil se formează cacodilatul de stricnină puțin solubil. Prin acidulare ușoară a mediului se evită această dificultate. Sulfatul de stricnină se dizolvă în 40 ml apă; separat se dizolvă celelalte componente împreună cu 1 g acid citric în 40 ml apă. Se reunesc cele două soluții, se completează la volumul prescris și se sterilizează la 100° timp de 30 minute.

Se prescrie în stări de astenie nervoasă, convalescență, debilitate.

În F.R. IX nu mai figurează.

Papaverina

Soluția apoasă care conține 4% și 10% clorhidrat de papaverină, condiționată în fiole de 1 ml.

Clorhidratul de papaverină se dizolvă la cald în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită; se completează cu apă la 100 ml, se filtrează.

Se sterilizează prin filtrare sau la 100° timp de 30 minute.

Soluțiile au gust amar, sînt limpezi și incolore; pH 3,0—4,5.

O eventuală coloratie a soluției 4% și a soluției 10% diluată la concentrația de 4% nu trebuie să fie mai intensă decît etalonul prevăzut la monografia respectivă.

La prepararea soluției se pot folosi stabilizanți.

Produsul industrial are aceeași concentrație și aceeași denumire și este condiționat în fiole de 1 ml.

Antispastic, musculotrop, vasodilatator (coronarian, cerebral) indicat în colică renală și biliară, angină pectorală, astm bronșic, ateroscleroză.

Se administrează subcutanat sau intramuscular, intravenos numai în cazuri de urgență, cu precauție, foarte lent asociat cu soluție glucozată izotonică.

Procaină

După farmacopee se prepară soluții 1%, 2%, 4% sau 8% de clorhidrat de procaină, iar în industrie aceleași concentrații sub denumirea de *Procaină (Novocaină)*. Soluția 1% este înfiolată în fiole de 20 ml, celelalte în fiole de 2 ml.

În soluțiile 1, 2 și 4% se adaugă și clorură de sodiu pentru izotonizare și după caz se adaugă cantitatea necesară de acid clorhidric 0,1 N. Clorhidratul de procaină, în soluție apoasă este stabil la încălzire, pH-ul fiind cuprins între 3,5—5,5. Totuși se recomandă sterilizarea la 100° timp de 30 minute sau prin tindalizare la 75° deoarece se evită o descompunere cît mai mică, care poate avea efecte nefaste la administrare (în special în rahianestezii).

Scanned with OKEN Scanner

Farmacopeea admite folosirea stabilizanților numai în cazul soluțiilor 1%, 2% și 4%.

Soluții cu gust slab amar, fără miros, soluțiile 1% și 2% sînt limpezi și incolore. O eventuală colorație a soluțiilor 4% și 8% nu trebuie să fie mai intensă decît etalonul prevăzut la monografiile respective.

Este indicată ca anestezic local. Soluția 8% se folosește pentru rahianestezie, celelalte pentru infiltrații în țesuturi și intradermic.

Procaină cu adrenalină

Produsul se condiționează în fiole a 2 ml care conțin 8% clorhidrat de procaină și 0,06% adrenalină.

Anestezic local, indicat în intervenții de mică chirurgie, extracții dentare.

Xilină

În farmacopee este înscrisă o monografie privind soluția injectabilă de clorhidrat de lidocaină în concentrații de 0,5%, 2% și 4 g%. În soluțiile 0,5% și 2% se adaugă 0,60 g și respectiv 0,45 g clorură de sodiu pentru izotonizare. Infiolarea se face în gaz inert și sterilizarea la autoclav. La prepararea soluției se pot folosi stabilizanți.

Soluție limpede, incoloră, cu miros slab caracteristic, cu gust slab amar, după care apare senzația de anestezie și cu pH 5—7.

Farmacopeea precizează că soluția se poate prepara și cu lidocaină bază, luînd în lucru cantitatea corespunzătoare și folosind pentru dizolvare acid clorhidric.

Este un anestezic local și de infiltrație cu acțiune rapidă și persistentă. Soluția 4% este folosită pentru rahianestezie.

Xilină cu adrenalină

Fiole a 3 ml ce conțin soluție apoasă 2% de lidocaină și 0,003 g% adrenalină. Anestezic local și vasoconstrictor, indicat în intervenții de mică chirurgie și extracții dentare. Adrenalina prelungește anestezia datorită efectului vasoconstrictor.

Sulfat de stricnină

Soluție apoasă care conține 0,1, 0,2, 0,3 sau 0,4 g% sulfat de stricnină. Se adaugă acid clorhidric 0,1 N pînă la pH 3,5 și se sterilizează la 100° timp de 20 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Este un lichid limpede, incolor, cu gust amar.

Stimulator al sistemului nervos central și al măduvei, tonifiant al musculaturii, indicat în pareze și paralizii, incontinență, astenie nervoasă.

Se păstrează la *Separandum.*

Nu mai figurează în F.R. IX.

Acid ascorbic (Vitamină C)

Soluție apoasă care conține 10% acid ascorbic, condiționată în fiole de 2 și 5 ml.

Acidul ascorbic se dizolvă în apă proaspăt fiartă și răcită, saturată cu bioxid de carbon, se adaugă hidrogen carbonatul de sodiu în porțiuni mici și sub agitare, se completează cu apă, se filtrează, se barbotează bioxidul de carbon timp de 15 minute, se înfiolează în atmosferă de bioxid de carbon și se sterilizează prin tindalizare sau la 100° timp de 60 minute.

Soluție limpede, incoloră (o eventuală coloraţie nu trebuie să fie mai intensă decît etalonul prevăzut la monografia respectivă cu pH 5—7,5.

Acidul ascorbic în soluție apoasă se poate oxida ușor și rapid datorită aerului atmosferic sau a oxigenului care se poate găsi în apa distilată. Prin saturare cu un gaz inert, cum este azotul sau bioxidul de carbon se limitează fenomenul. pH-ul este un factor care influențează oxidarea, transformarea fiind mai mică la pH 5—6,5 și mult mai rapidă peste 7,5. Tamponarea mediului, eliminarea urmelor de metale grele care catalizează reacția și adăugarea de substanțe reducătoare asigură o stabilitate satisfăcătoare.

În formulă bicarbonatul de sodiu neutralizează în cea mai mare parte acidul ascorbic cu formare de ascorbat de sodiu stabil și cu reacție neutră. Soluțiile sării de sodiu sînt mai puțin dureroase decît cele de acid ascorbic. Un ușor exces de acid ascorbic conferă soluției un pH ușor acid. Pirosulfitul de sodiu are rol de stabilizant datorită acțiunii reducătoare.

Prin încălzire la temperaturi ridicate descompunerea datorită proceselor de oxidare este mai accentuată, de aceea se recomandă sterilizarea la temperaturi moderate. Lumina este de asemenea un factor favorizant al oxidării.

În timpul conservării se poate produce o degradare rapidă a acidului ascorbic, de aceea se prevede păstrarea la adăpost de lumină și verificarea anuală a conținutului în acid ascorbic.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul ascorbic este o vitamină antiscorbutică cu rol important în procesele metabolice ale organismului. Indicat în scorbut, gripă, astenie, efort fizic și intelectual exagerat, hepatite, alergii, sarcină, paradentoză etc. 1—2 fiole pe zi sau la 2 zile, în injecții intramusculare sau intravenoase.

Se conservă ferit de lumină.

Farmacopeea admite folosirea de stabilizanți.

Conținutul în acid ascorbic se verifică anual.

Tiamină (Vitamină B_1)

Fiole care conțin soluție apoasă cu 10, 25 și 100 mg clorhidrat de tiamină.

Aceste soluții se izotonizează cu cantitatea necesară de clorură de sodiu. Înfiolarea se face în atmosferă de bioxid de carbon, iar sterilizarea prin tindalizare la 80°. Se poate steriliza și prin filtrare.

Clorhidratul de tiamină este termolabil și sensibil la acțiunea luminii și căldurii și a unor agenți chimici: electroliți, acizi tari, alcali, substanțe oxidoreducătoare, urme de metale grele.

Este o soluție limpede, incoloră, cu miros caracteristic și gust slab amar, cu pH 3—4. În farmacopee este menționată posibilitatea adăugării de stabilizanți.

Vitamină cu rol în metabolismul glucidelor, indicată în beri-beri, în stări de hipovitaminoză, în febră prelungită, boli epuizante, nevrite și polinevrite.

Se administrează 1—2 fiole/zi în injecții intramusculare și subcutanate.

Riboflavină (Vitamină B_2)

Fiole de 1 și 2 ml ce conțin soluție apoasă cu 5 mg și 10 mg riboflavină.

Dizolvarea riboflavinei se face în prezență de acid salicilic, fosfat de sodiu și salicilat de sodiu. Aceste substanțe favorizează dizolvarea și stabilitatea riboflavinei. Riboflavina se descompune în prezența alcalilor și sub influența luminii.

Se sterilizează la 100° timp de 30 minute.

Este o soluție galbenă, cu pH 5,5—6,5.

Se recomandă ca regenerator tisular în metabolismul glucidelor, în carențe polivitaminice ale complexului B, tulburări de creștere, anemie, dureri musculare.

Se administrează 5—10 mg/zi în injecții intramusculare profunde.

Scanned with OKEN Scanner

Piridoxină (Vitamină B_6)

Fiole de 5 ml ce conţin soluţie apoasă de clorhidrat de piridoxină în concentraţie de 5%.

Clorhidratul de piridoxină se dizolvă în apă, se filtrează, se înfiolează şi se sterilizează prin tindalizare.

Soluţie limpede, incoloră, cu pH 3—4. Piridoxina se descompune în mediu alcalin.

Indicată în afecţiuni hematologice şi dermatologice, polinevrite de origine toxică şi medicamentoasă, hepatită epidemică, astenie nervoasă.

Se administrează 50—150 mg/zi în doze fracţionate, intramuscular sau intravenos.

Rutozid

Fiole a 2 ml soluţie apoasă, conţinînd 80 mg rutozid.

Glicozid cu proprietăţile vitaminei P, micşorează permeabilitatea şi creşte rezistenţa capilarelor, indicat în hemoragii prin fragilitate capilară, hemoptizii, hemoragii digestive.

Se administrează 1—2 fiole/zi în injecţii intramusculare.

Cianocobalamina (Vitamină B_{12})

Fiole de 1 ml ce conţin soluţie apoasă de 50 şi 1 000 γ cianocobalamină.

Se prepară prin dizolvare în apă distilată în prezenţa clorurii de sodiu ca izotonizant.

Soluţia de cianocobalamină este stabilă la pH 4,5 cînd poate fi sterilizată la 100°C timp de 30 minute. Cianocobalamina este distrusă de acid ascorbic, vitamină B_6, vitamină PP, reducători şi oxidanţi puternici.

Soluţia este limpede, de culoare slab roză sau roşu-vişiniu (dependent de concentraţie), cu pH 3,6—5,5.

Vitamină din complexul B indicată în anemie pernicioasă, neuropatii, hepatite şi ciroze.

Se administrează intramuscular 100—300 γ o dată la 2 zile ca tratament de atac, 100—300 γ o dată pe lună ca tratament de întreţinere în anemia pernicioasă, 1 mg/zi în nevrite, hepatită cronică.

Menadionă (Vitamină K_3)

Fiole a 1 ml conţinînd soluţie apoasă 1% de 2-metil-1-1,4-naftochinonă.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie limpede, incoloră, cu gust dulce, arzător, apoi slab amar, cu pH 7—8,2.

Se sterilizează prin filtrare. Are valabilitate 2 ani.

Vitamină de sinteză cu acţiune antihemoragică indicată în hemoragii şi diateze hemoragice, hepatite, ciroze.

Se administrează 1—3 fiole/zi subcutanat sau intramuscular.

Fitomenadionă (Vitamina K_1)

Fiole a 1 ml conţinînd 0,01 g vitamină K_1 în soluţie apoasă.

Aducerea substanţei active în soluţie se face în prezenţa unor agenţi de solubilizare. Se lucrează aseptic.

Lichid galben, limpede sau transparent, cu pH 5,5—6,5.

Antihemoragic, indicat în hipoprotrombinemia congenitală, carenţă de vitamina K din insuficienţa hepatică.

Se administrează intravenos lent în doze de 0,002—0,01 g (1/5—1 fiolă) pe zi.

Se păstrează ferit de lumină, de îngheţ şi la temperaturi sub 25°.

Vitamină PP

Fiole de 1 şi 2 ml conţinînd soluţie apoasă 3 şi 5% de acid nicotinic sau nicotinamidă.

Este un lichid limpede, incolor, fără miros, cu pH 5—7.

Vitamină cu rol în metabolismul glucidic, protidic şi lipidic, indicată în toate manifestările de pelagră, lupus eritematos, eritrodermii, nevralgii trigeminale, boală hipertensivă, arterite, hepatite.

Se administrează 6—100 mg/zi în injecţii intramusculare sau intravenoase administrate foarte lent.

Vitamină A

Vitamina A face parte din grupul vitaminelor liposolubile. Soluţia injectabilă se prepară din vitamina A-acetat şi ulei de floarea-soarelui neutralizat, cu adaos de fenol ca antiseptic. Se înfiolează în fiole de 1 ml care conţin 300 000 U.I. de vitamină A. Soluţia este foarte oxidabilă şi este sensibilă la acţiunea luminii şi a oxidanţilor. Se poate stabiliza cu ajutorul unor antioxidanţi, ca de exemplu hidrochinonă 0,01% sau vitamină E 0,01%.

Contribuie la menţinerea structurii şi funcţiei normale a epiteliului, intră în constituţia pigmenţilor fotosensibili din retină. Indicată în carenţe specifice, stări de hipo- sau avitaminoză, unele boli de piele, la sugari alimentaţi artificial etc.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează în hipovitaminozele severe 300 000 U.I. săptămînal (o fiolă profund intramuscular).

Vitamina A palmitat hidrosolubilă

Fiole de 2 ml care conţin dispersie apoasă injectabilă a 200 000 U.I. de vitamina A palmitat.

Dispersia apoasă se realizează cu polisorbat 80; în plus se adaugă pentru stabilizare şi acid ascorbic.

Se prezintă ca un lichid limpede sau cel mult transparent, de culoare galbenă, cu miros şi gust caracteristic şi pH 3—4.

Indicată profilactic pentru a mări rezistenţa la infecţii ale tractului respirator. Este de asemenea indicată la sugari alimentaţi artificial. Se prescrie în rinită atrofică, rinofaringite uscate, în oftalmologie, în keratite, ulcere corneene, în unele afecţiuni dermatologice.

Se administrează intramuscular. Este mai bine tolerată local decît soluţia uleioasă.

Vitamina D_2

Fiole conţinînd soluţie uleioasă buvabilă de 600 000 U.I. ergosterol iradiat şi fiole care conţin soluţie uleioasă injectabilă de 400 000 U.I. şi respectiv 600 000 U.I. ergosterol iradiat.

Soluţie uleioasă preparată cu ulei de floarea-soarelui neutralizat. Pentru stabilizare se adaugă hidrochinonă, fenol şi alcool benzilic. Se lucrează aseptic.

Soluţia se prezintă ca un lichid limpede, galben deschis, cu miros caracteristic.

Indicată în profilaxia şi tratamentul rahitismului, decalcifierea în sarcină, consolidarea fracturilor.

Se administrează la gravide şi mame în cursul alăptării 1 000—1 500 U.I./zi, curativ: 600 000 U.I., doză care se repetă după 4—6 săptămîni. La copii se administrează în mod obişnuit pe cale orală. În caz de tulburări ale resorbţiei intestinale se recurge la calea intramusculară.

Vitamina D_3 hidrosolubilă

Fiole a 2 ml conţinînd 600 000 U.I. vitamina D_3 hidrosolubilă.

Dispersia apoasă se obţine cu ajutorul polisorbatului 80 şi în prezenţă de alcool izoamilic şi acid ascorbic ca stabilizanţi. Se prepară aseptic. Are acţiune similară cu vitamina D_2.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează 600 000—1 200 000 U.I. în rahitism incipient și 1 200 000—1 800 000 U.I. în rahitism grav în doze fracționate sau de șoc (doze unice la 2—3 zile interval).

Vitamina E

Fiole ce conțin soluție uleioasă injectabilă de acetat de tocoferol în concentrație de 1%, 3% și 30% corespunzînd la 10 mg, 30 mg și 300 mg substanță activă pe ml.

Acetatul de α-tocoferol se dizolvă în ulei de floarea-soarelui neutralizat în prezență de nipagin și nipasol, care au rol antiseptic și hidrochinonă care are rol antioxidant. Se prepară aseptic.

Lichid limpede, de culoare gălbuie, cu miros caracteristic.

Se recomandă în avort spontan, sterilitate, tulburări de menopauză, afecțiuni dermatologice, paradentoze, hepatite.

Se administrează 50—200 mg/zi injecții intramusculare, în encefalopatii, 10 injecții intramusculare a 30 mg fiecare repetate la 2 zile.

Complex B

Fiole a 2 ml conținînd soluție apoasă injectabilă cu vitamină B_1 0,01 g, vitamină B_2 0,002 g, vitamină B_6 0,006 g, nicotinamidă 0,05 g.

Complex vitaminic indicat în avitaminoze și hipovitaminoze, astenie, surmenaj, afecțiuni neurologice, afecțiuni dermatologice, afecțiuni oftalmologice.

O fiolă zilnic sau de 2—3 ori/săptămînă, în injecții intramusculare profunde.

Panthenol

Fiole a 2 ml conținînd 500 mg alcool pantotenilic.

Element esențial pentru metabolismul celulei, tonic și epitelizant, indicat în sechele posthepatice, enterocolite, procese inflamatorii ale căilor respiratorii superioare, în dermatoze, rahiodermite.

O fiolă zilnic, subcutanat, intramuscular sau intravenos.

Scanned with OKEN Scanner

Suspensii injectabile

Bismut

F.R. VIII prevede o suspensie de salicilat bazic de bismut în ulei de floarea-soarelui neutralizat (în prealabil sterilizat) cu un conţinut de 5 g% bismut.

Prepararea se face în condiţii aseptice. Produsul trebuie să poată fi omogenizat la administrare, de aceea se prevede ca după agitare timp de 2 minute şi uşoară încălzire, suspensia să aibă un aspect lăptos, uniform.

Bismosal este preparatul industrial care conţine 0,10 g bismut metalic pe o fiolă de 2 ml.

Este indicat în toate formele de lues şi în angina fuzospirilară.

Insulină-zinc-protamină

Este oficinală suspensie injectabilă cu un conţinut de 40 U.I. pe ml insulină.

Prepararea se face prin dizolvarea insulinei în apă în prezenţa unui conservant şi stabilizant, după care se adaugă sulfat de protamină, clorură de zinc, fosfat de sodiu şi eventual hidroxid de sodiu pînă la pH 7,2. Se adaugă glicerol şi fenol sau crezol pînă la 0,5 g%. Se lucrează aseptic.

Este o suspensie de culoare albă, care se redispersează uşor prin agitare.

Condiţiile de păstrare sînt aceleaşi ca şi la insulină.

Insulin lente (Novo)

Produsul figurează în nomenclator, fiind o suspensie de insulină compusă, care se prezintă sub formă de flacoane de 10 ml care conţin în suspensie 400 U.I. insulină precipitată cu zinc. Se menţionează faptul că preparatul conţine 30% insulină amorfă şi 70% sub formă de microcristale. Mărimea particulelor influenţează viteza de acţiune.

Indicaţiile sînt similare cu cele ale soluţiei de insulină.

Long insulin (Hoechst)

Produs de asemenea inclus în nomenclator, este o suspensie de insulină cu acţiune retard. Se prezintă sub formă de flacoane care conţin pe ml suspensie 11 U.I. insulină porcină amorfă, 29 U.I. insulină cristalizată şi un stabilizant.

Ambele produse au termene de valabilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Perfuzii

Perfuziile *(Infundibilia)* sînt soluţii apoase, rareori emulsii, sterile, care se administrează intravenos în cantităţi de 100 ml sau mai mari, cu ajutorul aparatului de perfuzie.

Se folosesc aproape exclusiv soluţii apoase, cu totul excepţional se întîlnesc emulsii de tipul U/A.

Perfuziile se prepară prin dizolvarea substanţelor în apă proaspăt distilată şi apirogenă. Conţinutul în substanţe active se exprimă în g/v sau miliechivalenţi (mEq).

Soluţiile perfuzabile hipotonice se izotonizează. După filtrare care se repetă pînă la îndepărtarea impurităţilor perfuziile se condiţionează în recipiente de sticlă gradate, sau din material plastic de 100, 250, 500 şi 1 000 ml şi se sterilizează. Flacoanele din sticlă se închid cu dop de cauciuc, recipientele din material plastic se închid prin termosudare. În general pH-ul soluţiilor perfuzabile trebuie să fie neutru.

La prepararea perfuziilor operaţiile se efectuează fără întrerupere. *Nu se admite adăugarea de conservanţi.*

După scopul terapeutic urmărit aceste preparate se împart în:

— perfuzii pentru reglarea dezechilibrului hidric, acidobazic sau ionic al organismului;

— perfuzii cu substanţe energetice şi reconstituante;

— perfuzii coloidale înlocuitoare de plasmă;

— perfuzii medicamentoase.

Administrarea perfuziilor intravenoase este o metodă avantajoasă deoarece se administrează concentraţii ridicate de medicament în sînge pentru o perioadă relativ lungă (de cîteva zile), iar toleranţa medicamentelor este în general mai bună comparativ cu alte forme de administrare. Perfuziile prezintă şi unele dezavantaje, cum sînt sclerozarea venelor, eventuale efecte secundare, nu pot fi aplicate decît în spitale.

Tratamentul cu ajutorul perfuziilor intravenoase, indispensabil pentru anumiţi bolnavi este un mijloc temporar de tratament, care se aplică de obicei cînd administrarea prin alte căi este neeficientă. Exemplul cel mai frecvent este cazul în care este necesară urgenta înlocuire a unor pierderi masive de sînge ca urmare a unor hemoragii grave sau a unor intervenţii chirurgicale majore.

Între preparatele injectabile şi perfuzii există o serie de diferenţieri.

Perfuziile se prepară numai cu apă ca dizolvant, iar substanţele sînt dispersate molecular, coloidal şi mai rar sub formă de

Scanned with OKEN Scanner

emulsie, în timp ce medicamentele injectabile pot avea ca vehicul, în afară de apă, uleiul de floarea-soarelui, diverşi dizolvanţi organici, iar substanţele pot fi dispersate şi sub formă de suspensii.

Perfuziile se prepară şi se administrează în volume mari, pînă la cîţiva litri, în timp ce medicamentele injectabile se administrează în cantităţi de la 1 pînă la 20 ml.

Perfuziile se administrează intravenos în timp ce medicamentele injectabile se administrează intravenos, intramuscular, intradermic, intrarahidian. Durata de administrare a perfuziilor este de 30 minute pînă la cîteva ore în funcţie de volum, în timp ce medicamentele injectabile se administrează timp de cîteva secunde sau minute. Spre deosebire de soluţiile injectabile, la care administrarea se face cu seringa, perfuziile se administrează cu dispozitive speciale, denumite perfuzoare.

Perfuziile trebuie să fie izotonice, să aibă un pH de 7,4 şi o compoziţie ionică cît mai apropiată de lichidele organismului, în timp ce la medicamentele injectabile izotonia nu este absolut necesară.

Acest grup de preparate au fost incluse în F.R. IX sub denumirea de *Infundibilia.* În alte farmacopei se foloseşte denumirea de *Infusiones* (infuzii). Această nomenclatură poate da naştere la confuzii deoarece şi unele soluţii extractive apoase poartă acelaşi nume.

O parte din aceste preparate se obţin industrial, dar marea majoritate a producţiei de perfuzii este realizată în farmacii.

Prepararea perfuziilor se face dizolvînd substanţele medicamentoase în apă distilată apirogenă, după care se izotonizează. Dacă substanţele active nu se descompun se recomandă aducerea soluţiilor la pH neutru.

În general, prepararea perfuziilor se face în acelaşi mod ca la soluţiile injectabile. Unele particularităţi apar datorită volumului mare de soluţie care se administrează. Introducerea unor cantităţi mari de soluţie în circuitul sangvin fără perturbări presupune realizarea unor soluţii cu proprietăţi fizico-chimice cît mai apropiate de cele ale sîngelui.

O problemă deosebit de importantă este sterilizarea preparatelor şi lipsa pirogenelor.

Conţinutul în substanţe active se exprimă în g/v sau în miliechivalenţi (mEq).

Soluţiile pentru perfuzii trebuie să fie limpezi, fără particule în suspensie. Controlul se face urmărind cu atenţie lichidul din flacon (care se răstoarnă de cîteva ori) în faţa unui ecran de 50/50 cm jumătate alb — jumătate negru. Examinarea se poate face la lumina zilei sau în raza de lumină a unui tub de neon sau a unui bec

Scanned with OKEN Scanner

electric mat de 100 W. Nu sînt corespunzătoare soluțiile care prezintă diferite particule în suspensie (scame, fire, particule cristaline sau amorfe de substanțe, fragmente de sticlă sau de cauciuc din dopuri, cărbune etc.).

Particulele insolubile din perfuzii provin din mai multe surse. După dizolvare soluția poate conține diverse particule insolubile datorită unor impurități existente în materiile prime sau datorită modului de aplicare a procesului tehnologic și a echipamentului sau aparaturii. Prin filtrare astfel de particule străine sînt îndepărtate, dar uneori chiar materialul filtrant poate ceda soluției scame, fibre etc. Recipientele și părțile sale componente pot datorită necurățirii corespunzătoare sau manipulărilor să cedeze soluției particule de sticlă, de materiale plastice sau de cauciuc. Chiar seturile pentru administrare pot să conțină particule care trec în soluție. Tehnicile incorecte de manipulare a soluțiilor în timpul aplicării perfuziilor pot de asemenea să ducă la apariția unor particule insolubile. În sfîrșit, pot rezulta particule în soluție datorită unor reacții chimice dintre componentele soluției și materialele de condiționare sau perfuzoare. Pentru îndepărtarea unor particule care au apărut în soluție după preparare se poate recurge la o filtrare finală, ceea ce se poate realiza prin adaptarea unui filtru la dispozitivul de perfuzare. De altfel unele truse de perfuzoare sînt prevăzute cu un astfel de filtru. Acest procedeu este aplicabil cînd există convingerea că soluția nu și-a modificat calitățile și se îndepărtează prin filtrare numai impuritățile accidentale.

Perfuziile trebuie să fie limpezi, fără particule în suspensie, să fie incolore. Farmacopeea cere ca pentru unele excepții, cînd soluția nu este complet incoloră, să se menționeze un etalon de culoare adecvat.

Emulsiile perfuzabile trebuie să prezinte un aspect omogen (diametrul particulelor să nu depășească 1 micron), să-și mențină stabilitatea la temperaturi cuprinse între +4° și +25° pe durata valabilității.

În spitale, perfuziile se condiționează în flacoane de sticlă cu dop de cauciuc. Recipientele și dopurile de cauciuc trebuie să corespundă normelor de calitate.

O problemă deosebit de importantă este modul și viteza de administrare. Viteza de scurgere a lichidului trebuie stabilită după un anumit grafic care precizează numărul de mililitri sau de picături pe minut, precum și timpul total.

Ori de cîte ori este posibil se folosesc flacoane pentru o singură utilizare, resturile de lichid fiind îndepărtate. Este recomandabil ca

Scanned with OKEN Scanner

trusele de perfuzii să fie folosite o singură dată. O eventuală refolosire se face numai după spălarea și sterilizarea acestora.

În spitale se pune deseori problema asocierii la unele soluții perfuzabile de diverse medicamente. Dat fiind numărul mare de substanțe, pot avea loc deseori reacții de descompunere. Astfel de incompatibilități trebuie detectate și evitate.

În farmacie perfuziile se prepară la nevoie. Perfuziile preparate industrial vor avea înscris pe etichetă termenul de valabilitate.

Exemple de perfuzii

Prepararea perfuziilor în cadrul farmaciilor de spitale a căpătat o mare amploare și reprezintă o latură importantă a activității acestor unități. Sînt menționate cîteva grupe de perfuzii: cu electroliți, energetice, cu înlocuitori de plasmă și medicamentoase.

Perfuzii cu electroliți

În anumite circumstanțe (stări patologice, accidente, operații) organismul poate pierde cantități mari de apă și de electroliți, producîndu-se dereglări în balanța hidroelectrolitică.

Echilibrul hidric poate fi modificat prin deshidratare sau suprahidratare.

Deshidratarea (lipsa de apă) se datorește insuficienței sau lipsei aportului de apă și prin pierderi excesive de apă.

Tratamentul de echilibrare a organismului cu perfuzii de soluții de electroliți trebuie să țină seama de raportul în care se află anionii și cationii în organism.

Concentrația electroliților nu se exprimă în g ci prin miliechivalenți.

1 miliechivalent este a mia parte dintr-un atom gram divizată prin valență.

Termenul de miliechivalent se prescurtează cu mEq.

Se folosește și prescurtarea m.val. de la milival., ceea ce este același lucru.

De exemplu:

$$1 \text{ mEq Na} = \frac{23}{1\,000 : 1} = 0{,}0023 \text{ g}$$

$$1 \text{ mEq Ca} = \frac{40}{1\,000 : 2} = 0{,}0020 \text{ g.}$$

Scanned with OKEN Scanner

Se poate calcula numărul de mEq la litru folosind formula:

$$mEq/l = \frac{mg/l \times valența}{greutatea\ atomică}$$

Serul sanguin conține în medie 304 mEq/1 (anioni+cationi) sau 0,805 g%.

În cazul preparării unei soluții de electroliți se pornește de la valorile normale de concentrație care se compară cu ionograma bolnavului.

Ionograma reprezintă o analiză cantitativă simultană a electroliților. Atît apa cît și electroliții din organism au un bilanț susceptibil de a fi urmărit și controlat în mod metodic.

Administrarea soluțiilor de electroliți se face în stări febrile, cazuri chirurgicale, stări de șoc, arsuri, stenoză pilorică, diaree, acidoză diabetică.

Clorură de potasiu

	I	II	III	IV	V	VI
Clorură de potasiu	11,9 g	30 g	50 g	76,56 g	100 g	200 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml
mEq K^+	160	400	666	1 000	1 332	2 664

Se dizolvă clorura de potasiu în 800 ml apă, se completează la volum, se filtrează și se sterilizează la 120° timp de 20 minute.

Soluție limpede, incoloră, cu gust sărat și cu pH 5—7.

Este indicat în stări de hipopotasemie, acidoză și comă diabetică.

Se perfuzează cantitatea corespunzătoare a 2—6 g clorură de potasiu în 24 de ore.

Se prepară în cantități corespunzătoare consumului pentru 24 de ore.

Soluția de clorură de potasiu 7,5% (IV) este o soluție molară. Ea conține 1 000 mEq K^+ și 1 000 mEq Cl^-/l, de aceea este denumită și *Infusio electrolytica* 1000. Soluțiile V și VI se folosesc de obicei după diluare cu apă distilată.

Soluție concentrată de clorură de potasiu 15%

Clorura de potasiu se dizolvă în 80 ml apă, se completează la 100 ml, se filtrează și se sterilizează (F.R. IX). Soluție limpede, incoloră, cu gust sărat și fără miros, cu pH 5—7.

Soluția perfuzabilă de clorură de potasiu 15% se administrează după diluare cu apă sterilă apirogenă la concentrația necesară. 1 000 ml soluție conține 2 000 mEq K.

Scanned with OKEN Scanner

O altă formulă de perfuzie de clorură de potasiu și de sodiu este cunoscută sub denumirea de *Infundibile kalii et natrii chlorhidrorum.*

Clorură de potasiu	3,8 g	51 mEq K^+
Clorură de sodiu	6,0 g	103 mEq Na^+
Apă proaspăt distilată la 1 000 ml		
Soluția conține 2 g K^+ și 2,4 g Na^+		

Se dizolvă clorura de potasiu și clorura de sodiu în apă, se filtrează, se repartizează în flacoane și se sterilizează la 120° timp de 20 minute.

Clorură de potasiu și glucoză

În F.R. IX este prevăzută soluția perfuzabilă cu clorură de potasiu și glucoză, care conține în 1 000 ml: 1,81 g Cl^-, 1,99 g K^+ (51 mEq) și 33,8 g $C_6H_{12}O_6$.

Clorura de potasiu 3,8 g și glucoza anhidră 33,8 g se dizolvă în 800 ml apă, soluția se completează la 1 000 ml, se filtrează și se sterilizează la 120° timp de 20 minute.

Soluție limpede, cu gust dulceag și sărat, fără miros și incoloră, cu pH 4,0—6,0.

O eventuală coloratie nu trebuie să fie mai intensă decît etalonul prevăzut de farmacopee.

Se prepară la nevoie.

Clorură de potasiu și sodiu

Soluția perfuzabilă cu clorură de potasiu și sodiu conține în 1 000 ml: 103 mEq Na^+, 36 mEq K^+, 139 mEq Cl^- (4,9 g clor total).

Clorura de potasiu și clorura de sodiu se dizolvă în 800 ml apă, soluția se completează la 1 000 ml, se filtrează și se sterilizează la 120° timp de 20 minute (F.R. IX).

Soluție limpede, incoloră, cu gust sărat, cu pH 5,0—6,5.

Se prepară la nevoie.

Clorură de sodiu

Soluție perfuzabilă care conține 9‰ clorură de sodiu.

Clorura de sodiu se dizolvă în 900 ml apă, se completează cu apă la 1 000 ml, se filtrează în recipiente de sticlă sau de plastic de 250 ml, 500 ml sau 1 000 ml și se sterilizează (F.R. IX).

Lichid limpede, incolor, cu gust sărat, cu pH 5,5—7,0.

1 000 ml soluție conțin 155 mEq Na^+.

Scanned with OKEN Scanner

Clorură de sodiu și glucoză

În F.R. IX este prevăzută soluția perfuzabilă cu clorură de sodiu și glucoză care conține în 1 000 ml: 10,9 g Cl^-, 0,707 g Na^+ (31 mEq) și 33,8 g $C_6H_{12}O_6$.

Clorura de sodiu și glucoza anhidră se dizolvă în 800 ml apă; soluția se completează la 1 000 ml, se filtrează și se sterilizează la 120° timp de 20 minute.

Soluție limpede și incoloră. O eventuală colorație a soluției nu trebuie să fie mai intensă decît un etalon preparat din 0,02 ml Co+ +0,20 ml Fe și apă la 10 ml pH 4,0—6,0.

Se prepară la nevoie.

1 000 ml soluție conține 31 mEq Na^+, 189 mosm glucoză și 135,2 Kcal.

Soluție perfuzabilă Ringer

Soluția perfuzabilă Ringer se prepară din clorură de sodiu 8,60 g, clorură de calciu 0,50 g, clorură de potasiu 0,30 g și apă pînă la 1 000 ml.

Substanțele se dizolvă în 800 ml apă, se completează la 1 000 ml, se filtrează și se sterilizează (F.R. VIII).

Soluție limpede, incoloră, cu gust sărat, fără miros, cu pH 5,0—6,5.

Se prepară le nevoie.

Soluție perfuzabilă Ringer lactată

Soluția perfuzabilă Ringer lactată se prepară din clorură de sodiu 6 g, clorură de calciu 0,5 g, clorură de potasiu 0,3 g, lactat de sodiu 0,5 g și apă pînă la 1 000 ml.

Clorurile se dizolvă în 800 ml apă apirogenă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă lactatul de sodiu sau cantitatea corespunzătoare de soluție de lactat de sodiu 20% (25 ml), se completează cu apă la 1 000 ml, se filtrează și se sterilizează (F.R. VIII).

Soluție limpede, incoloră, cu gust sărat, fără miros, cu pH 5,0—7,0.

Se prepară la nevoie.

1 000 ml soluție conține 4 mEq K^+, 4,6 mEq Ca^{2+} și 147 mEq Na^+.

Scanned with OKEN Scanner

Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acidobazic

Pierderile de lichide însoțite totdeauna și de pierderi de electroliți ca și o serie de stări patologice pot provoca modificări ale echilibrului acidobazic.

În stare normală organismul are pH 7,4. Pentru menținerea acestei valori organismul folosește trei mijloace: sisteme tampon, funcția compensatoare a plămînilor și reglarea cu ajutorul rinichiului.

Sistemul tampon acid carbonic-bicarbonat este cel mai important. Producerea metabolică de bioxid de carbon este continuă și constituie o sursă permanentă de acid carbonic și bicarbonat.

Cînd crește concentrația bicarbonatului de sodiu în sînge pH-ul depășește valoarea normală și apare *alcaloza*. În timpul scăderii concentrației de bicarbonat pH-ul scade și apare *acidoza*.

Limitele de pH compatibile cu viața sînt 6,7 și 7,9.

Acidoza se produce datorită unor tulburări respiratorii, cînd apare un exces de acid carbonic sau în urma unor tulburări metabolice. Alcaloza are loc în tulburări respiratorii cînd se pierde excesiv bioxid de carbon și în cazul unor perturbări metabolice.

Sistemul tampon al fosfaților acționează intracelular mai ales în hematii și în celulele tubulare renale.

Sistemul tampon al proteinelor plasmatice și sistemul tampon al hemoglobinei au de asemenea un rol în reglarea echilibrului acidobazic.

Plămînul, prin respirație, poate mări eliminarea de bioxid de carbon (hiperventilație).

Rinichiul are un rol important în reglarea echilibrului acidobazic deoarece acest organ efectuează excreția de acid și păstrarea bazelor.

Acetat de sodiu

Acetat de sodiu anhidru	13,0 g
Apă la	1 000 ml

Acetatul de sodiu anhidru se dizolvă în 800 ml apă proaspăt distilată, se completează la volum și se sterilizează la 120° timp de 15 minute.

Deoarece acetatul de sodiu anhidru este higroscopic, se va usca înainte de prepararea soluției. În lipsa acetatului de sodiu anhidru

Scanned with OKEN Scanner

se poate utiliza sarea cristalină cu trei molecule de apă, luîndu-se în lucru o cantitate echivalentă: 2,15 g în loc de 1,3 g. Soluția 13‰ este izotonică.

Se prescrie în stări de acidoză.

Se perfuzează cantitatea corespunzătoare la 6—10 g acetat de sodiu pe zi.

Uneori se prescrie o soluție cu scopuri multiple denumită „soluție de bază".

Această soluție conține, pe lîngă electroliții din ser, și cationii și anionii lichidului intracelular K^+, Mg^{2+}, HPO^{-2}_4. O importanță deosebită o prezintă potasiul, deoarece 98% din potasiul prezent în corp se află în celule.

	I	II
Acetat de sodiu cristalizat	2,72	2,72
Clorură de potasiu	1.92	1,12
Clorură de magneziu cristalizată	0,52	0,52
Clorură de sodiu	0,88	1,46
Fosfat de potasiu	1,56	1,36
Sorbitol	50,00	50,00
Apă proaspăt distilată	1 000 ml	1 000 ml

Cînd există riscul unei hiperkaliemii în anurie, respectiv în oligurie, se prevede o soluție specială fără potasiu, denumită „soluție declanșatoare renală" cu următoarea formulă:

Clorură de sodiu	2,64 g
Acetat de sodiu cristalizat	2,04 g
Sorbitol	50,00 g
Apă proaspăt distilată la	1 000 ml

Sorbitolul este transformat în ficat în prezența unei dehidrogenaze (DNP = difosfopiridinnucleotideoferment), fără fosforilare prealabilă, în d-fructoză, deci un monozaharid.

Trometanol

Soluția perfuzabilă conține în 1 000 ml 36,3 g trishidroximetilaminometan (trometanol).

Trishidroximetilaminometan	36,3 g
Acid acetic	6,2 g
Sorbitol	50,0 g
Apă la	1 000 ml

Componentele se dizolvă în 800 ml apă apirogenă proaspăt fiartă și răcită și se completează la 1 000 ml. Se filtrează în flacoane pentru perfuzii și se sterilizează la 120° timp de 20 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie limpede şi incoloră, cu pH 8,0—9,0. Indice de refracţie 1,346—1,347.

Bază aminată care se combină cu bioxidul de carbon formînd bicarbonat, indicată în tratamentul acidozelor metabolice şi respiratorii, în intoxicaţia acută cu salicilaţi sau barbiturice, în acidozele diabetice. Este un diuretic osmotic: 60% din produs se elimină prin urină în primele 24 de ore, restul în următoarele 2 zile.

Doza uzuală este de 8,3 ml/kilocorp în perfuzie lentă; o doză de 250 ml se perfuzează în 1—2 ore.

Se prezintă în flacoane de 250 sau 1 000 ml.

Preparatul avînd (pH 10) injectarea ei paravenoasă poate leza ţesuturile învecinate.

Se poate dilua soluţia izotonică 0,3 M Tham cu soluţie de clorură de sodiu, de glucoză sau de bicarbonat pentru a se obţine, după necesitate, soluţii 0,15 M sau 0,1 M.

Se poate administra concomitent cu Rheomacrodex, cu care produsul este compatibil.

Nu se administrează la copii sub 6 ani iar la gravide se recomandă numai cînd există indicaţii vitale.

Bicarbonat de sodiu

În F.R. IX este prevăzută soluţia perfuzabilă care conţine bicarbonat de sodiu 1,3%.

Soluţia se prepară prin dizolvarea bicarbonatului de sodiu în apă, după care se filtrează în flacoane pentru perfuzii lăsînd un spaţiu de 30% din volumul flacoanelor; se trece prin soluţie un curent de bioxid de carbon şi se închid flacoanele imediat. Se introduc flacoanele în autoclav cu închiderea în jos şi se sterilizează la 120° timp de 20 minute. Flacoanele se scot din autoclav numai după ce întreg sistemul s-a răcit la temperatura camerei.

Soluţie limpede, incoloră, cu gust sărat şi slab leşietic, fără miros.

În concentraţie de 1,3% rezultă o soluţie izotonică. Sînt de asemenea prescrise concentraţii de 2,3 şi mai ales 5%, care sînt soluţii hipertonice. La cald bicarbonatul de sodiu se transformă în carbonat de sodiu foarte alcalin.

$$2NaHCO_3 \rightleftharpoons Na_2CO_3 + H_2O + CO_2$$

Această reacţie este reversibilă şi se poate regenera bicarbonatul de sodiu. Din cauza punerii în libertate a bioxidului de carbon este necesar ca soluţiile să se introducă în flacoane lăsînd un spa-

Scanned with OKEN Scanner

țiu gol de 30% care se închide etanș și cu pereți rezistenți. Flacoanele se introduc în autoclavă răsturnate și se scot numai după răcire.

Soluția oficinală conține cîte 154,5 mEq/l de Na^+ și același număr de mEq de HCO_3^-. Soluția 14‰ este 1/6 molară.

Se prescrie sub formă de perfuzii intravenoase pentru combaterea acidozei metabolice. În acidoze de gravitate medie se perfuzează 5—15 ml/kilocorp în 24 de ore.

Soluția 5% este 0,6 molară și conține cîte 595 mEq/l de Na^+ și HCO_3^-.

Este o soluție puternic alcalinizată indicată în acidoze grave (în diabet zaharat). Se administrează cu precauție la bolnavi cardiaci, hepatici sau renali, la care se preferă soluția concentrată de acetat de sodiu. Se poate înlocui și cu soluția de lactat de sodiu care este mai ușor de sterilizat.

Lactat de sodiu

Soluția perfuzabilă de lactat de sodiu conține 1,72% lactat de sodiu.

Se dizolvă lactatul de sodiu în 800 ml apă, se completează la 1 000 ml, se filtrează și se sterilizează (F.R. IX).

Soluție limpede, cu gust sărat, fără miros și incoloră. O eventuală coloratie nu trebuie să fie mai intensă decît etalonul prevăzut la monografia respectivă.

pH = 6,0—7,0.

1 000 ml soluție conține 153 mEq Na^+

Sub denumirea de *lactat de sodiu* industria prepară soluție 11,2% pentru perfuzii și fiole a 10 ml ce conțin 20 mEq Na^+ și 20 mEq de lactat.

Lactatul de sodiu este un preparat antiacidotic care mărește rezerva alcalină și scade aciditatea urinii.

Indicat în acidoză metabolică, fixă (din diaree, nefrită interstițială ascendentă, insuficiență renală).

În practică se utilizează mai frecvent o soluție de 10 ori mai diluată, soluția M/6 care conține aproximativ 160 mEq K^+ la un litru și care este izotonică cu sîngele.

Cantitatea perfuzată în primele 24 de ore se reglează astfel încît HCO_3^- seric să crească pînă la aproximativ 18 miliechivalenți la litru.

Scanned with OKEN Scanner

Lactat de potasiu

Soluție 25,63% pentru perfuzii și fiole de 10 ml, conținînd 20 miliechivalenți de K^+ și 20 miliechivalenți de lactat.

Preparatul acționează ca un substituent al HCO_3^- seric. După injectarea intravenoasă a preparatului, ionul lactat este convertit în bicarbonat, determinînd creșterea rezervei alcaline și scăderea acidității urinii.

Frecvent se folosește soluția M/6 care conține aproximativ 160 mEq la un litru și este izotonică cu sîngele.

Indicat în stări de acidoză.

Pentru utilizare conținutul unei fiole se diluează cu apă sau cu soluție de glucoză 5%, pînă la un volum de 125 ml.

Perfuzii care furnizează calorii

Procesele metabolice ale organismului necesită o anumită energie care se obține prin transformarea substanțelor energetice obținute prin alimentație.

În unele stări patologice pentru a se aduce un aport de calorii, se recurge la alimentația prin perfuzii. În acest scop se folosesc hidrați de carbon, grăsimi, proteine, alcool etilic.

Aportul nutrițional și metabolic parenteral pe calea perfuziilor se face cu tehnici, echipament și materiale moderne cu ajutorul unui personal experimentat.

Administrarea unor substanțe nutritive prin perfuzii trebuie considerată ca un tratament temporar care urmărește restabilirea cît mai rapidă a pacientului, astfel ca acesta să se poată alimenta în mod obișnuit. Tratamentul durează cîteva zile, mai rar cîteva săptămîni.

Manitol

Soluția oficinală conține 5%, 10% sau 20% manitol.

Manitolul se dizolvă la cald în 800 ml apă, se completează la 1 000 ml, se filtrează și se sterilizează timp de 20 de minute la 120° (F.R. IX.).

Manitolul este o hexoză inertă cu efect diuretic osmotic major.

Soluție limpede, incoloră, cu gust dulce, fără miros, cu pH 4,0—6,0.

Scanned with OKEN Scanner

O eventuală coloraţie a soluţiei 10% şi a soluţiei 20% diluată la concentraţia de 10%, nu trebuie să fie mai intensă decît un etalon preparat din 0,05 ml cobalt E.c., 0,40 ml fier E.c. şi apă la 10 ml.

Soluţia de manitol 50 g‰ este izotonică şi este cunoscută sub denumirea de „Soluţie Fleig".

Soluţia de manitol 200 g‰ poate separa cristale; se recomandă încălzirea uşoară pînă la dizolvare.

Se prepară la nevoie.

Este utilizat în profilaxia şi tratamentul leziunilor renale acute, în chirurgie. Utilizarea sa duce la o pierdere de electroliţi şi de lichide care se compensează.

Sorbitol

Soluţia perfuzabilă oficinală conţine în 1 000 ml: 50 g, 100 g sau 400 g sorbitol.

Se dizolvă sorbitolul în 800 ml apă, se completează la 1 000 ml, se filtrează şi se sterilizează timp de 20 minute, la 120°.

Sorbitolul este un hexitol izomer al manitolului care permite să se compenseze nevoile imediate de calorii. Este parţial dehidrogenat în ficat şi transformat în fructoză.

Soluţie limpede, incoloră, inodoră, cu gust slab dulceag cu pH 4,5—6,5.

Se prepară la nevoie.

Soluţia 50‰ se administrează cîte 100 picături pe minut, ceea ce corespunde la 400/ml pe oră.

Glucoză

Soluţia perfuzabilă de glucoză 5% conţine 90—110% glucoză faţă de cantitatea prescrisă.

După F.R. IX soluţia perfuzabilă de glucoză se prepară din 50 g glucoză anhidră sau 55 g glucoză monohidratată care se dizolvă în 800 ml apă, se completează cu apă la 1 000 ml, se filtrează şi se sterilizează.

Soluţie limpede, incoloră, cu gust dulce, fără miros cu pH 3,0—5,0.

Se prepară la nevoie.

1 000 ml soluţie izotonică de glucoză conţin 275 mosm glucoză şi 200 kcal.

Scanned with OKEN Scanner

Fructoză

Soluţiile perfuzabile cu fructoză conţin în 100 ml cantităţile de fructoză şi furnizează numărul de calorii indicate în formulele:

	I	II	III
Fructoză	5,4 g	10 g	40 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml
Calorii	216/l	400/l	1 600/l

Fructoza se dizolvă în 800 ml apă în care s-a barbotat bioxid de carbon; soluţia obţinută se completează la 1 000 ml, se filtrează sub bioxid de carbon şi se sterilizează la 120° timp de 20 minute (F.R. IX.).

Soluţie limpede, cu gust dulce, fără miros, incoloră, cu pH 3,4—4,5.

Indicată în hepatite acute şi cronice, comă hepatică, insuficienţă cardiacă. Se administrează pînă la 2 000—3 000 ml/24 ore, în perfuzii venoase.

Se prepară la nevoie.

Produsul industrial *Fructoză* se prezintă sub formă de fiole a 100 ml ce conţin soluţie apoasă injectabilă de fructoză 20‰.

Alcool şi fructoză

Soluţiile perfuzabile cu alcool şi fructoză conţin în 1 000 ml cantităţile de alcool şi fructoză indicate în formulele de preparare:

	I	II	III	IV
Alcool 96°	40 g	40 g	55 g	55 g
Fructoză	40 g	100 g	40 g	100 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

Fructoza se dizolvă în 800 ml apă, se adaugă alcoolul şi se completează cu apă la 1 000 ml. Se filtrează şi se sterilizează timp de 20 minute la 120°.

Soluţie limpede şi incoloră, cu pH 3,4—4,5.

Se prepară la nevoie.

Alcool şi glucoză

Soluţiile de alcool şi glucoză conţin în 1 000 ml cantităţile de alcool şi glucoză indicate în formulele următoare:

Scanned with OKEN Scanner

	I	II	III	IV
Alcool	50 g	50 g	100 g	100 g
Glucoză	50 g	100 g	50 g	100 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

Prepararea este similară cu cea de la perfuziile cu alcool și fructoză. pH 3—5.

Se prepară la nevoie.

Nu mai figurează în F.R. IX.

Lipide

În hiperalimentația intravenoasă este necesară uneori administrarea de lipide pentru a compensa carența de lipide sau pentru a furniza organismului o sursă majoră de energie (lipidele avînd o valoare energetică dublă față de glucide și protide).

Preparatele utilizate în acest scop sînt emulsii lichide de tipul U/A în care lipidele sînt dispersate foarte fin. Se folosesc în special lipide din semințe de bumbac, de soia, de sesam.

Emulgatorul folosit trebuie să fie astfel ales încît să poată fi metabolizat în organism. Se utilizează fie emulgatori sintetici (polisorbați, pluronici) fie emulgatori naturali (lecitine purificate și parțial hidrogenate din in sau din soia).

Dispersarea fazei uleioase trebuie să fie foarte avansată, dimensiunile particulelor uleioase urmînd să fie de 0,5 microni. Aceste dimensiuni sînt apropiate de cele ale chilomicronilor care sînt particule ce apar în sînge după o masă bogată în lipide.

Faza externă este în general o soluție apoasă izotonică la care se adaugă și sorbitol sau glicerină.

Vîscozitatea lichidului trebuie să fie de 1,5—2 cP.

Emulsiile trebuie să fie stabile; se cere ca la adăugarea unui volum egal de alcool concentrat sau de soluție molară de clorură de sodiu emulsia să rămînă intactă.

Lipofundin 10% (Braun). Este produsul inclus în nomenclator cu formula: ulei de semințe de bumbac 100 g, sorbitol 50 g, fosfați din soia 7,5 g, Dl-α-tocoferol 0,585 g, apă distilată la 1 000 ml.

Proporția de lipide este de 10%. Fosfatidele din soia au rolul de emulgator; uneori se adaugă și polisorbat 80 dar tocoferolul este antioxidant. Sorbitolul face parte din faza apoasă și are rolul de a suplini nevoile imediate de calorii.

Se administrează în perfuzii lente 10—20 ml/kilocorp zilnic. Se prezintă în flacoane de 500 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Aminoacizi

Soluţiile perfuzabile cu aminoacizi sînt indicate pentru hiperalimentaţia parenterală. Medicaţia este constituită din amestecuri de aminoacizi sub formă de hidrolizate de proteină sau sub formă de asociaţii de aminoacizi puri.

Hidrolizatele de proteină se obţin fie prin hidroliză acidă, fie prin scindarea enzimatică a albuminelor.

Hidroliza acidă produce o pierdere completă a triptofanului şi degradarea parţială a argininei, histidinei şi serinei. Aceşti aminoacizi distruşi, în primul rînd triptofanul, trebuie să se adauge la sfîrşit în preparat.

Hidroliza enzimatică efectuată mai ales cu fermenţi pancreatici duce la transformarea parţială 40—60% din total, restul albuminei nedigerate şi a peptidelor cu greutate moleculară mare urmînd să fie separat.

Ca materii prime pentru obţinerea hidrolizatelor de proteină se foloseşte mai ales caseina şi uneori proteina musculară, lactalbumina şi fibrina.

Cu ajutorul hidrolizatelor de proteină se obţine un bilanţ pozitiv de azot. Totuşi, aceste preparate prezintă o compoziţie neuniformă, un conţinut variabil de aminoacizi. În afară de aceasta, preparatul nu poate fi formulat în mod individual în funcţie de anumite necesităţi în aminoacizi ale organismului, ci are un conţinut care depinde de materia primă folosită.

Un alt dezavantaj este acela că unele produse care nu pot fi separate duc la apariţia unor fenomene secundare (ameţeli, febră, dureri de cap).

În preparate, în afara aminoacizilor cristalizaţi, se poate adăuga glucoză şi alte elemente necesare alimentaţiei parenterale.

Amigen (Baxter) este o soluţie apoasă care conţine hidrolizat de cazeină 5 g%, dextroză 5 g%, metionină, triptofan, bisulfit de sodiu.

În alte formule se asociază electroliţi, alcool, hidraţi de carbon.

Aminoacizii puri dau soluţii care pot fi formulate în mod mai exact, realizîndu-se o medicaţie mai raţională decît cea obţinută cu hidrolizate de proteină.

Astfel de preparate trebuie să conţină în primul rînd *aminoacizii esenţiali*. Sînt consideraţi esenţiali 8 aminoacizi: izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul şi valina. Aceşti aminoacizi nu pot fi sintetizaţi în organism şi nici nu se pot acumula, ei fiind eliminaţi chiar dacă se găsesc în cantitate mai

Scanned with OKEN Scanner

mare. Deoarece sînt substanţe indispensabile ele trebuie introduse zilnic în organism prin alimentaţie. Lipsa unui singur aminoacid esenţial duce la modificări ale metabolismului proteinic, cu un bilanţ nesatisfăcător de azot.

În general, aminoacizii trebuie să se găsească într-un raport echilibrat.

Soluţiile de aminoacizi conţin de obicei alături de L-aminoacizi, care sînt în întregime activi, şi forme racemice (amestecuri echimoleculare ale formelor D şi L). Valoarea nutritivă a formelor D este controversată, de aceea există tendinţa de a utiliza tot mai mult L-izomerii.

Alături de aminoacizii esenţiali se adaugă şi aminoacizi neesenţiali: glicină, alanină, colină, serină etc.

Aminoacizii perfuzaţi pot fi utili pentru sinteza proteinelor din organism numai dacă se administrează simultan substanţe energetice ca hidraţi de carbon, alcool.

Se utilizează în acest sens glucoză, fructoză, invertoză, sorbitol, xilită, alcool etilic. S-a semnalat posibilitatea apariţiei unor incompatibilităţi între zaharurile reducătoare (glucoză, fructoză) şi aminoacizi ca urmare a unor reacţii ce pot avea loc în timpul sterilizării sau conservării.

Medicaţia cu aminoacizi este utilă în toate stările în care se constată o carenţă gravă de albumine, pentru substituirea acestora pe cale intravenoasă. Este indicată utilizarea amestecurilor de aminoacizi în arsuri grave, după operaţii etc. Există contraindicaţii în afecţiuni grave hepatice sau renale.

Conţinutul în aminoacizi este 5—10 g%. În cazul administrării soluţiilor 10% trebuie să se aducă un aport suplimentar de apă prin adăugarea unor soluţii hipotonice de glucoză sau de electroliţi.

Viteza de perfuzie este de maximum 60 picături pe minut (500 ml în 3—4 ore). În cazul unei viteze mai mari, o parte din aminoacizi se elimină prin urină.

Nici viteze prea reduse nu sînt indicate deoarece se produce o eliberare ineficientă a elementelor nutritive.

Doza zilnică pentru adulţi este de cca 1 g/kgcorp.

Prepararea se face în condiţii de asepsie riguroasă deoarece aminoacizii constituie medii bune pentru dezvoltarea microorganismelor.

Flacoanele pentru perfuzii se vor utiliza imediat după începere. Resturile de soluţie care au un conţinut tulbure se îndepărtează.

Scanned with OKEN Scanner

Se recomandă ca preparatele de perfuzie să se întrebuințeze o singură dată.

Aminofusin (Pfrimmer) este un produs prevăzut în nomenclator. Soluție perfuzabilă care conține aminoacizi cristalizați puri, sorbitol, vitamine și electroliți.

Formula conține aminoacizi esențiali și neesențiali ca surse de azot, sorbitol ca sursă energetică, vitamine pentru înlăturarea stărilor carențiale și stimularea sintezei proteinelor, săruri minerale pentru menținerea echilibrului electrolitic.

Flacoane de 500 ml de Aminofusin 600.

Înlocuitori de plasmă

Pierderile masive de sînge pot fi înlocuite prin transfuzii directe de sînge. Această metodă prezintă o serie de dezavantaje:

— sîngele administrat trebuie să corespundă în ceea ce privește grupa sanguină cu sîngele primitorului;

— sîngele conservat are o durată de conservare limitată la 20—30 zile.

Inconvenientul incompatibilității de grup sanguin este îndepărtat prin înlocuirea sîngelui cu plasmă defibrinată care păstrează componentele sîngelui în afara globulelor îndepărtate prin sedimentare. Plasma lichidă a sîngelui se separă de masa globulară în prezența unui anticoagulant. Cu toate acestea, plasma este un produs care se obține în cantități limitate deoarece se obține din sînge uman de la donatori.

Încercarea de a înlocui sîngele cu soluții de electroliți s-a lovit de faptul că acestea se elimină rapid.

Un mare progres a fost realizat în ultimele decenii prin utilizarea unor soluții coloidale care se mențin în fluxul circulator un timp mai îndelungat. Aceste soluții denumite înlocuitori de plasmă nu ridică problema incompatibilității de grup sanguin, nu dau hepatite serice și pot fi asociate cu electroliți și alte substanțe folosite în perfuzii.

Soluțiile de coloizi hidrofili înlocuitori de plasmă sînt denumiți și *plasma espander*. Această denumire subliniază caracteristica acestor soluții care, după perfuzare, produc o creștere a volumului plasmatic mai mare decît cantitățile de lichid administrat. Aceasta se explică prin atragerea în circuit a unei anumite cantități de plasmă existentă în capilare.

Coloizii hidrofili folosiți ca înlocuitori de plasmă trebuie să îndeplinească o serie de condiții esențiale: 1) să dea soluții coloidale

Scanned with OKEN Scanner

cu efect osmotic comparabil cu cel al plasmei; 2) să se metabolizeze în organism sau să poată fi eliminați în ritm convenabil (cîteva zile); 3) să nu dea efecte antigenice și 4) să nu producă aglutinarea globulelor roșii.

Dintre substanțele folosite în acest scop se pot menționa polivinilpirolidona, alginat de sodiu, gelatina și mai ales dextranul.

Polivinilpirolidona, cu greutate moleculară medie 40 000 sub formă de soluție 5 g% izotonizată cu clorură de sodiu deși are caracteristici asemănătoare cu cele ale sîngelui nu este metabolizată în organism și se elimină prea lent.

Un alt dezavantaj este constituit de faptul că produsul poate conține și fracțiuni cu greutate moleculară mai mare. Utilizarea polivinilpirolidonei este de aceea întîlnită mai rar.

Alginatul de sodiu, cu greutate moleculară de cca 15 000 în concentrație de 0,3 g% în prezența glucozei pentru izotonizare se utilizează ceva mai des. Prepararea se face prin dispersarea substanței în apă caldă pînă la dizolvare, după care se dizolvă și glucoza 5 g%. Sterilizarea se face prin tindalizare, de 3 ori și la 100°C.

Este un lichid limpede, de culoare gălbuie, cu pH neutru cu viscozitate 2 Cps.

Se folosește ca înlocuitor de plasmă în perfuzii de 300—500 ml/oră.

Gelatina, în concentrație de 4—6% cu greutate moleculară 30 000, se utilizează ca substituent de plasmă în anumite situații.

Produsul prezintă unele dezavantaje importante: este antigenic, deprimă sinteza proteinelor, are un efect pseudoaglutinant și mai ales prezintă un efect hemodinamic redus (de 24 de ore). În plus are tendința de a trece în gel, de aceea este necesar să se încălzească la 40°C înainte de administrare.

Marisang este denumirea produsului românesc. Soluție de gelatină modificată și parțial hidrolizată cu greutate moleculară medie 30 000.

Mărește volemia prin creșterea presiunii coloidosmotice a plasmei sanguine. Este lipsit de toxicitate, este metabolizat complet.

Este indicat în hemoragii acute, pierderi de plasmă, stări de șoc de diferite etiologii, arsuri și degerături. Dacă este necesar se pot asocia substanțe hidrosolubile (hemostatice, analeptice, glucoză) introduse prin injectare în tubul de cauciuc al dispozitivului de perfuzie. Preparatele tolerate mai bine sub formă diluată se introduc direct în flacon prin injectare prin dop (strofantină, vitamine). Nu se recomandă asocierea de sînge sau plasmă.

Se utilizează soluția limpede.

Scanned with OKEN Scanner

Este condiționat în flacoane de 450 ml.

Se administrează cîte 30 ml/min în doze de 500—1 000 ml pentru o dată.

Gelofusine este un produs comercial care conține gelatină parțial hidrolizată 4 g%, clorură de sodiu 0,85 g% pentru izotonizare și 0,5 g% clorură de calciu.

Este un substituent de plasmă care conține 146 mEq Na, 10 mEq Ca și 156 mEq Cl la litru.

Se folosesc și alte produse care conțin gelatină modificată fie prin oxidare și condensare (oxipoligelatina), fie prin polimerizare (Hemogel) la care dezavantajele gelatinei sînt atenuate.

Dextranul este produsul cel mai folosit ca înlocuitor de plasmă.

Dextranul este un polimer de glucoză care se obține prin acțiunea enzimatică a germenului *Leuconostoc mesenteroides* asupra zaharozei. În prima fază zaharoza este scindată în glucoză și fructoză, după care glucoza este polimerizată, formînd macromolecule cu lanț lung. Astfel rezultă dextranul brut care are greutatea moleculară 1 000 000 care este supus hidrolizei pentru a se obține fracțiuni cu greutăți moleculare convenabile. Există două tipuri principale: dextran macromolecular cu greutate moleculară 70 000 și dextran micromolecular cu greutate moleculară 40 000. Ambele produse sînt realizate de firma suedeză Pharmacia (Upsala) sub denumirea de Macrodex și respectiv Rheomacrodex.

Dextran 70 este denumirea produsului realizat de industria noastră de medicamente similar cu produsul Macrodex. Conține dextran (greutate moleculară 70 000) 60 g clorură de sodiu 9 g (pentru izotonizare) apă la 1 000 ml și este condiționat în flacoane de 500 ml.

Lichid slab vîscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust sărat, pH 4,5—7,0; vîscozitate relativă la 37° de cel mult cP.

Izotonizarea se poate face și cu glucoză 5% pentru bolnavi renali la care excreția de clorură de sodiu este diminuată. Acest produs (spre deosebire de cel izotonizat cu clorură de sodiu) nu se poate administra în amestec cu sînge deoarece are loc precipitarea globulelor.

Soluția perfuzabilă de Dextran 70 — 6% cu glucoză 5% se prepară după aceeași metodă.

Lichid slab vîscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce, pH 3,5—7,0.

Dextranul 70 are o greutate moleculară apropiată de cea a albuminei serice, este în principiu complet metabolizat în organism și se elimină sub formă de bioxid de carbon.

Scanned with OKEN Scanner

Este lipsit de toxicitate și în general nu dă reacții alergice.

Este înlocuitorul de sînge cel mai preferat care produce o creștere durabilă a volumului circulant, avînd proprietăți osmotice similare cu plasma.

Se folosește în hipovolemii (scăderea volumului total circulant de sînge) după hemoragii, în șocuri, după pierderi mari de lichid (arsuri), profilaxia șocului chirurgical.

Perfuzia se face numai cu dispozitive noi sterile, apirogene, prevăzute cu filtru.

Se conservă în flacoane de sticlă cu dop de cauciuc, ferit de lumină și îngheț.

Pe eticheta flaconului se va menționa termenul de valabilitate de 5 ani.

Rheomacrodex (Pharmacia-Upsala) este un dextran de vîscozitate mai mică, cu greutatea moleculară medie 40 000.

Soluția perfuzabilă de dextran 40 10% preparată cu clorură de sodiu 0,9% se prezintă ca un lichid slab vîscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust sărat, pH 3,5—7,0, vîscozitate relativă de cel mult 6cP.

Perfuzia preparată cu dextran 40 10% și glucoză 5% se prezintă ca un lichid slab vîscos, limpede, incolor, fără miros, cu gust dulce, pH 3,0—7,0.

Atît perfuzia de dextran 70 cît și cea de dextran 40 sînt prevăzute de F.R. IX.

Soluția apoasă 10% obținută în prezența clorurei de sodiu ca izotonizant este considerată ca un înlocuitor de plasmă relativ fugace, specific, dirijat pentru ameliorarea circulației capilare.

Se prescrie o doză de încercare inițial sub forma unei perfuzii rapide 500—1 000 ml în decurs de 15—30 minute urmată de o perfuzie lentă (40 picături/min) pînă la doza totală de 1 000—2 000 ml.

Se condiționează în flacoane de 500 ml.

Alte preparate pe bază de sînge

Albumină serică umană

Este soluție care conține 5, 20 sau 25% albumină.

Soluția de albumină se obține din ser, plasmă sau sînge și este netoxică.

Lichid ușor vîscos, limpede, de culoare brun-gălbuie, cu pH 6,5—7,3.

Scanned with OKEN Scanner

O soluție 5% este produsă de Centrul de hematologie în flacoane de 100 ml.

Este un substituent de plasmă și se administrează intravenos sub formă de perfuzie lentă.

Se păstrează la temperatură între 4 și 8° și are termen de valabilitate 2 ani.

Gamaglobulină umană

Soluția injectabilă conține 10 sau 16% gamaglobulină.

Soluția se prepară din ser, plasmă sau sînge placentar uman.

Lichid incolor sau gălbui pînă la brun-gălbui (în funcție de cantitatea de hemoglobină conținută) care poate prezenta un precipitat fin și cu pH 6,6—7,4.

Industria produce fiole de 2 ml care conțin soluție 16% sub denumirea de Gama-globulină.

Conferă imunitate pasivă timp de 2—3 săptămîni în rujeolă, hepatită epidemică și se injectează numai intramuscular.

Se păstrează la rece (2—10°) la loc uscat și ferit de lumină. Termen de valabilitate 2 ani.

Lichide pentru dializă peritoneală și pentru hemodializă

Aceste soluții au unele caracteristici asemănătoare perfuziilor și sînt elaborate uneori de farmaciile de spital.

Lichidele pentru dializa peritoneală sînt soluții de electroliți administrate în cantitate de cca 2 litri după încălzire la 37°C în cavitatea peritoneală, după care sînt eliminate. O astfel de epurație durează 20—40 minute, după care operația se repetă.

Prin această metodă se urmărește extragerea substanțelor toxice din circulația sanguină prin intermediul seroasei peritoneale care are rolul unei membrane semipermeabile.

Aceste soluții conțin electroliții din sînge și sînt izotonice; eventual se adaugă sorbitol, glucoză, ioni de potasiu, heparină, antibiotice.

Soluțiile pentru hemodializă sînt necesare pentru funcționarea rinichiului artificial (hemodializor). Acest aparat permite o dializă extracorporală, sîngele fiind pus în contact cu o soluție de electroliți prin intermediul unei membrane de celofan și se petrec schim-

Scanned with OKEN Scanner

burile necesare epurării. Cantitatea de soluție pentru o dializă de 6 ore este cuprinsă între 150 și 300 litri.

Pentru ușurința manipulărilor se prepară de obicei soluții mai concentrate care se diluează.

Formulele de bază pentru astfel de soluții variază după caz (intoxicații, anurie, acidoză, retenție de sare), dar toate conțin electroliți.

Perfuzii medicamentoase

Administrarea unor medicamente propriu-zise sub formă de perfuzii este întîlnită în special la o serie de substanțe la care viteza de eliminare este mare, pentru a se putea realiza concentrația necesară. Astfel, se menține un nivel corespunzător al concentrației de medicament în funcție de viteza de perfuzare și de timp.

Se administrează sub formă de perfuzii o serie de medicamente antituberculoase care nu sînt bine tolerate pe cale orală (amilazină, PAS sodic), dar care sînt bine tolerate la administrarea prin perfuzii.

În sfîrșit, o serie de medicamente (vitamine, corticosteroizi) se administrează concomitent cu alte perfuzii prin introducerea lor în flacoane fără a mai face injectări în plus.

Aspartat de sodiu

Acid aspartic	5,0 g
Soluție de hidroxid de sodiu N	45,0 ml
Soluție de acid clorhidric N	q.s.
Apă la	100,0 ml

Se dizolvă acidul aspartic în soluție de hidroxid de sodiu N și se fierbe aproximativ o oră pentru eliminarea ionilor de amoniu, înlocuind lichidul evaporat. Rezultă soluția de aspartat de sodiu care se filtrează și se aduce la pH 7,4 cu soluție de acid clorhidric N, folosind ca indicator extern, albastrul de bromtimol (viraj verde).

Se completează cu apă la 100 ml și se sterilizează la 120° timp de 20 minute.

Soluție limpede, incoloră, cu pH 7,2—7,5.

Este indicat în astenie, hepatite, hiperamonemii.

1 g acid aspartic pe zi în perfuzie lentă (20 ml soluție injectabilă se diluează cu 300 ml soluție de glucoză 5%).

În hiperamonemii se vor administra 3—4 acid aspartic pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Amidazină

Etionamidă	1,00 g
Acid ascorbic	1,06 g
Bicarbonat de sodiu	0,40 g
Glucoză	50,00 g
Apă la	1 000,0 ml

Se prepară mai întîi o soluție de 50 g% glucoză sterilă, se aduce într-un balon de sticlă de 1 000 ml și se completează la volum cu apă sterilă.

Separat, amidazina, acidul ascorbic și bicarbonatul de sodiu se dizolvă în cca 100 ml din soluția de glucoză. Se amestecă cele două soluții, se omogenizează prin agitare, se filtrează în flacoane de 250 ml, se închid flacoanele (sterile) și se etichetează „preparat aseptic".

Soluțiile se prepară pentru necesarul zilei în curs și se păstrează la o temperatură cuprinsă între 25—37°.

Se prescrie în tuberculoză, în formele incipiente care nu răspund satisfăcător la tratamentul cu tuberculostatice obișnuite, formele cronice cavitare, meningită tuberculoasă, pregătirea unei intervenții chirurgicale.

Se administrează la o temperatură de 35—37° deoarece sub această temperatură există riscul cristalizării amidazinei și soluția nu se mai poate folosi.

PAS sodic

PAS sodic	60,0 g
Apă la	1 000,0 ml

Se dizolvă p-aminosalicilatul de sodiu în 800 ml apă proaspăt distilată, soluția se completează la 1 000 ml, se filtrează și se repartizează în flacoane tip sînge, care se mențin la 100° timp de 15 minute.

Soluție limpede, incoloră sau slab gălbuie.

Prin conservare soluțiile se degradează colorîndu-se în galben pînă la galben-brun, acest fenomen fiind influențat de prezența oxigenului, de lumină, de căldură și de mediu (în mediu acid avînd loc decarboxilarea, iar în mediu alcalin, colorarea soluției). Se recomandă păstrarea lui la frigider.

Degradarea are loc în mai multe faze, acidul paraaminosalicilic decarboxilîndu-se și transformîndu-se în metaaminofenol, care în continuare trece în produși de oxidare colorați.

Scanned with OKEN Scanner

Încercările efectuate prin adăugarea de antioxidanți, tamponarea soluțiilor la pH-uri apropiate de neutralitate, prelucrarea soluțiilor prin filtrare bacterială, în prezența azotatului sau bioxidului de carbon, nu au reușit să împiedice fenomenul de decarboxilare. Toate soluțiile conțin proporții variabile de metaaminofenol, dependent de timpul de conservare.

Prepararea soluțiilor injectabile de PAS trebuie rezolvată prin limitarea duratei de conservare, precauțiile luate pentru încetinirea procesului de decarboxilare fiind neconcludente.

Se prepară la nevoie și se administrează în aceeași zi. Dacă administrarea se face la lumina solară se recomandă protejarea flacoanelor de lumină printr-un ambalaj exterior de culoare neagră.

PAS-ul sodic este eliminat rapid prin urină și în parte este distrus de enzime în organism, de aceea dozele sînt mai mari decît concentrația pe care trebuie să o atingă în organism. Administrarea prin perfuzii este necesară și pentru faptul că în tratamentul antituberculos pe cale bucală sînt necesare doze mari: 8—15 g pe zi, cantități care nu sînt suportate de majoritatea bolnavilor în tratamentul de durată. Acest fapt a impus utilizarea parenterală, PAS-ul sodic fiind administrat sub formă de injecții intravenoase sau perfuzii utilizîndu-se curent concentrații între 3—6%.

Este indicat în toate formele de tuberculoză sub formă de perfuzii intravenoase lente.

Uree

Se folosesc perfuzii hipertonice în soluție de glucoză sau fructoză. Se prepară concentrații de 30% uree.

Se obține mai întîi o soluție 10% de glucoză, fructoză sau zahăr invertit și se sterilizează la 120°C timp de 20 minute. Se adaugă o soluție de uree preparată aseptic.

Este indicată în edem cerebral în doze de 1 g/kilocorp într-o oră; viteza de perfuzie este de cca 65 picături/min.

Se recomandă păstrarea în frigider.

Soluțiile se descompun relativ repede; creșterea pH-ului peste 8 este un indiciu în acest sens.

COLIRE

Colirele *(collyria)* sînt preparate farmaceutice sterile folosite în tratamentul și diagnosticarea bolilor de ochi. Se pot prepara sub formă de soluții, emulsii sau suspensii.

Scanned with OKEN Scanner

Sub denumirea de colire se includ atît picăturile pentru ochi, cît și băile oculare.

Picăturile pentru ochi (oculoguttae) sînt preparate lichide apoase sau uleioase (mai rar suspensii) destinate să trateze afecțiunile ochiului, pupilei, conjunctivei sau corneei, prin aplicări repetate. Sînt administrate prin instilare pe cornee sau în fundul sacului conjunctival. Prin instilare se înțelege administrarea sub formă de picături, cu ajutorul unui picător (instilator). Soluțiile apoase pot fi eliminate destul de repede de lacrimi, de aceea acțiunea lor este de scurtă durată și tratamentul se repetă.

Băile oculare, cunoscute și sub numele de ape pentru ochi, spre deosebire de picăturile pentru ochi conțin concentrații mici de substanțe active și sînt folosite pentru spălarea globului ocular și a conjunctivei. Au în general efect calmant, decongestionant sau astringent. Se aplică călduțe, cu ajutorul unui pahar de formă potrivită pentru a fi adaptat orbitei oculare.

Întrucît băile oculare se folosesc în cantități mari, este necesar să fie izotonice cu lichidul lacrimal și să aibă un pH apropiat de cel fiziologic. De asemenea, trebuie să fie proaspăt preparate și cu apă distilată sterilă.

Colirele se pot clasifica după starea de agregare: colire gazoase, lichide, moi și solide.

Colirele gazoase se folosesc mai rar și sînt constituite din substanțe volatile, care acționează asupra ochiului prin emanare de vapori.

Colirele lichide, cel mai des folosite, sînt constituite din substanțe active dizolvate în apă, soluții vîscoase de macromolecule sau ulei. În afară de soluțiile administrate cu picătura se folosesc și soluțiile pentru spălături oculare, care se aplică în cantități mari și au rol de irigare.

Colirele moi (unguente oftalmice) sînt formate din substanțe active încorporate în baze de unguent.

Colirele solide, folosite mai ales în medicina veterinară, sînt constituite din pulberi foarte fine, care se suflă în ochi cu ajutorul unor tuburi. În această grupă sînt incluse și creioanele oftalmice formate din substanțe active solide cărora li se dă forma unui cilindru.

Specificul strict local al leziunilor oculare, precum și condițiile deosebite ale barierei hematooculare care se opune în mare măsură resorbției medicamentelor administrate și efectului general justifică preferința pentru tratamentul local în oftalmologie.

Terapia locală prezintă avantajul unei acțiuni rapide și directe, cu concentrații mici de medicament.

Scanned with OKEN Scanner

De obicei colirele sînt preparate multidoze, dar se utilizează și administrarea unei doze unice. O altă diferențiere în cadrul colirelor propriu-zise se face în funcție dacă ochiul este traumatizat sau epiteliul corneean este intact. În primul caz se iau o serie de precauții deosebite în ceea ce privește prepararea, eliberarea și administrarea asigurîndu-se în primul rînd sterilitatea.

Eficacitatea medicamentelor oftalmice este dependentă de starea normală sau patologică a ochiului, de capacitatea de resorbție a medicamentului, de natura și acțiunea substanțelor medicamentoase, de calitatea preparatului.

Pentru ca un preparat oftalmic să-și exercite acțiunea și să fie bine suportat de ochi trebuie să îndeplinească o serie de condiții de bază și anume:

— să fie limpede;

— să fie izotonic și eventual izohidric;

— să asigure stabilitatea chimică a principiilor active și a adjuvanților;

— să asigure sterilitatea și conservarea în stare sterilă în perioada de administrare;

— să aibă o bună toleranță fiziologică.

PREPARAREA COLIRELOR

La prepararea colirelor trebuie respectate în general aceleași condiții cerute și la prepararea soluțiilor injectabile:

— apa să fie proaspăt distilată, sterilă, fiartă și răcită înainte de întrebuințare. Cînd nu este posibil să se folosească apă proaspăt distilată, se întrebuințează apa distilată din fiole;

— în cazul cînd se prescriu soluții uleioase, la preparare se folosește ulei de floarea-soarelui, neutralizat după normele prevăzute în farmacopee și sterilizat.

În afară de apă distilată și ulei de floarea-soarelui neutralizat, F.R. VIII recomandă două vehicule și anume:

— soluția izotonică de acid boric cu pH=5, pentru prepararea colirelor cu substanțe active stabile în mediu acid:

Acid boric	1,9 g
Soluție de borat fenilmercuric 2%	2 g
Apă distilată la	100 g

Acidul boric se dizolvă la fierbere în 90 ml apă; după răcire se adaugă soluția de borat fenilmercuric, se completează la 100 g și se filtrează;

Scanned with OKEN Scanner

— dizolvant pentru soluţii oftalmice *(Solvens pro solutiones oftalmicae)* preparat după formula:

Acid boric	1,22 g
Clorură de sodiu	0,23 g
Tetraborat de sodiu	0,13 g
Soluţie de borat fenilmercuric 0,2%	1 g
Apă distilată la	100 g

Substanţele solide se dizolvă în 80 g apă proaspăt fiartă şi răcită, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric, se completează la 100 g şi se filtrează. Soluţia are pH 6,8, este izotonică cu lichidul lacrimal şi se foloseşte atunci cînd substanţa activă este prescrisă sub 1% şi este stabilă la acest pH.

Substanţele terapeutice active prescrise trebuie să corespundă cerinţelor de puritate prevăzute de farmacopee.

Pentru prepararea soluţiilor oftalmice în industrie şi în farmaciile de spital, se folosesc spaţii special amenajate prevăzute cu cameră de preparare propriu-zisă (în care se prepară, filtrează şi condiţionează soluţia) şi cu anexe pentru spălarea şi sterilizarea ustensilelor, vehiculelor, recipientelor de condiţionare.

Prepararea colirelor variază după cum se prepară o soluţie apoasă, uleioasă, sau o suspensie.

Soluţiile oftalmice apoase se prepară prin dizolvarea substanţelor active în apă distilată proaspăt fiartă şi răcită, în soluţii izotonice sau în soluţii tampon izotonice, după care urmează filtrarea şi sterilizarea.

Soluţiile oftalmice uleioase se prepară în condiţii aseptice prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în ulei de floarea-soarelui neutralizat şi sterilizat.

Substanţele medicamentoase folosite la prepararea suspensiilor trebuie să fie fin pulverizate pentru a se obţine particule de cel mult 50 microni.

Prepararea colirelor trebuie făcută în condiţii aseptice cît mai riguroase. Foarte practice pentru dizolvarea, cîntărirea sau măsurarea colirelor sînt sticlele de reactivi de 20 ml, cu dop de sticlă, sterilizate prin căldură uscată.

Colirele se expediază în flacoane picătoare sau în flacoane obişnuite însoţite de un instilator. Flacoanele se confecţionează din material plastic transparent şi elastic, sau din sticlă neutră rezistentă termic şi hidrolitic.

Flacoanele pot fi închise cu un dop special care la răsturnare permite obţinerea de picături. Dispozitivul de picurare poate fi fixat în dop sau poate fi adaptat în momentul folosirii soluţiei în

Scanned with OKEN Scanner

locul dopului obișnuit. Mai des se folosesc flacoane însoțite de un instilator. Se recomandă ca instilatorul să fie ambalat într-un plic de polietilenă termosudat și sterilizat timp de 30 minute la 120°.

Claritatea

Este indispensabil ca soluțiile oftalmice să fie limpezi atît după obținerea soluției, cît și după sterilizare și în timpul conservării. Claritatea colirelor depinde de calitatea substanțelor active, de apa distilată și de natura sticlei sau a materialului din care sînt confecționate recipientele în care se introduc. Alegerea judicioasă a unor substanțe-tampon, izotonizante și conservante va evita incompatibilitățile dintre componente.

De o mare importanță este filtrarea îngrijită a soluției care nu poate fi făcută în detrimentul concentrației principiului activ.

Soluțiile oftalmice trebuie să fie absolut clare, pentru a evita iritațiile provocate de suspensiile mecanice. Este preferabil ca filtrarea să se facă prin hîrtie de filtru cantitativă, hîrtie de filtru fabricată special pentru a nu ceda scame, prin plăci de sticlă poroasă.

Tonicitatea

Un colir apos este izotonic atunci cînd posedă aceeași presiune osmotică ca și lichidul lacrimal.

S-a stabilit că presiunea osmotică a lichidului lacrimal este egală cu aceea a unei soluții de clorură de sodiu 0,9%, deci lacrimile au aceeași presiune osmotică ca și sîngele.

Introducerea în ochi a unor soluții hipotonice poate provoca senzații de usturime sau durere datorită iritării membranei oculare.

Cu toate acestea, corneea nu necesită neapărat o izotonie strictă. S-a constatat că deși este țesutul cel mai sensibil la durere ea suportă o gamă destul de mare de soluții de tonicitate diferită.

Aceasta se explică prin diluarea lor rapidă în caz de iritare, datorită lăcrimării accentuate.

Acest lucru este însă valabil în cazul administrării colirelor sub formă de picături. În cazul spălăturilor oculare hiper- sau hipotonice, ochiul nu mai are capacitatea de a egala presiunea osmotică a unei cantități mari de lichid.

De asemenea, s-a constatat că ochiul suportă mai bine soluțiile hipertonice decît pe cele hipotonice. De aceea se impune izotonizarea soluțiilor oftalmice hipotonice.

Scanned with OKEN Scanner

F.R. prevede ca atunci cînd cantitatea de substanță activă prescrisă este sub 1% soluția oftalmică să se prepare prin dizolvarea substanței active, în soluții izotonice, sau dacă natura substanței o permite, în soluție izotonică de acid boric sau în dizolvantul pentru soluții oftalmice.

Cînd cantitatea de substanță activă depășește 1% pentru izotonizare se poate aplica aceeași formulă de calcul indicată la monografia „*Injectiones*".

Izotonizarea se poate face cu clorură de sodiu, dar dacă aceasta este contraindicată se poate folosi nitrat de sodiu sau de potasiu, glucoză, sau diferite soluții-tampon, cînd se realizează în același timp pH-ul optim.

Pentru a simplifica calculele pentru izotonizare unele farmacopei prevăd grafice sau nomograme.

pH-ul

Pentru a putea fi ușor tolerate, colirele, pe lîngă izoionie, trebuie să îndeplinească și condiția de izohidrie. În mod ideal ar trebui să aibă un pH de 7,4, pH-ul lichidului lacrimal fiind cuprins între 7,3 și 8.

Datorită acțiunii neutralizante a lacrimilor care constituie un sistem tampon ca și lăcrimării instantanee la instilarea unei soluții iritante, ochiul tolerează soluții care au o scară destul de mare de pH.

Ochiul poate suporta destul de ușor soluții care au pH între 6,5 și 7,4 de aceea se recomandă ca soluțiile oftalmice să aibă un pH cuprins între aceste limite.

Pentru substanțele a căror stabilitate și eficacitate este optimă la neutru F.R. recomandă folosirea unui vehicul cu pH 6,8 (*Solvens pro solutiones ophtalmicae*).

Realizarea unui pH uniform pentru toate colirele nu este posibilă, deoarece o serie de substanțe medicamentoase nu sînt stabile la aceste pH-uri. Astfel, colirele cu săruri de alcaloizi necesită un mediu acid pentru asigurarea stabilității. În aceste cazuri este necesar să se asigure un echilibru satisfăcător între stabilitate, acțiunea fiziologică și tolerabilitate, pe primul plan fiind problema asigurării stabilității.

Pentru tamponare se folosesc diferite soluții tampon, în funcție de substanțele active cu care se asociază.

Soluții tampon de fosfați (pentru pH 5,7—7,6), de acid boric (pentru pH 5).

Scanned with OKEN Scanner

În literatură sînt menţionate valorile de pH recomandabile dependent de substanţele active pentru a se asigura stabilitatea, toleranţa şi eficacitatea:

pH 5: săruri de adrenalină, de dionină, de prostigmină, pantocaină;

pH 6,05: clorhidrat de amilocaină, clorhidrat de cocaină, clorhidrat de efedrină, salicilat de ezerină, clorhidrat de procaină, rezorcină;

pH 6,3: nitrat de argint, etilhidrocupreină, sulfat de zinc;

pH 6,45: sulfat de atropină, bromhidrat de atropină, scopolamină, penicilină.

Viscozitatea

Pe lîngă criteriile de izotonie, izohidrie şi sterilitate se dă astăzi o atenţie deosebită şi vîscozităţii soluţiilor oftalmice.

O vîscozitate mai mare a colirelor se poate realiza prin adăugarea de substanţe hidrofile macromoleculare într-un vehicul apos.

Ca substanţe macromoleculare pentru mărirea vîscozităţii se poate folosi gelatina sub formă de soluţie 3%, metilceluloza alcoolul polivinilic sub formă de mucilagii 0,5—1,5%, ca şi polivinilpirolidonă, polietilenglicol.

Substanţele macromoleculare imprimă colirului o acţiune de lubrifiere similară cu a mucusului conjunctival şi măresc timpul de contact al medicamentului la nivelul corneei.

Astfel de soluţii trebuie să fie perfect clare şi să aibă un indice de refracţie corespunzător.

Sterilizarea

Sterilizarea soluţiilor oftalmice este una dintre condiţiile cele mai importante pe care trebuie să le îndeplinească.

Epiteliul corneean normal constituie o barieră faţă de infecţii şi deci poate suporta o soluţie oftalmică nesterilă. În cazul unor accidente sau unor intervenţii chirurgicale şi cînd acestea duc la lezarea corneei, administrarea unei soluţii oftalmice nesterile poate duce la accidente grave. Avînd în vedere cele arătate sterilizarea devine o operaţie obligatorie atunci cînd soluţiile oftalmice sînt instilate în ochiul traumatizat accidental sau patologic.

Farmacopeea prevede ca soluţiile oftalmice care servesc la o singură aplicare să se sterilizeze.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţiile oftalmice constituite din mai multe doze trebuie să conţină substanţe cu acţiune bactericidă şi fungicidă în concentraţiile necesare pentru sterilizarea preparatelor în timp de 1 oră de la preparare şi pentru asigurarea sterilităţii pe toată durata tratamentului.

Sterilizarea soluţiilor oftalmice se poate face fie înainte de condiţionare cînd se impune distribuirea în recipiente sterile în condiţii aseptice, fie direct în recipientul final.

Sterilizarea soluţiilor oftalmice se poate face prin încălzire şi prin filtrare.

Sterilizarea la cald se poate face:

— *cu aer cald* în etuve încălzite electric la temperatura de 140°—180°.

Această metodă se foloseşte pentru sterilizarea ustensilelor de sticlă şi porţelan cît şi a vehiculelor pentru soluţiile oftalmice uleioase sau a excipienţilor graşi pentru unguentele oftalmice (140° timp de 3 ore sau 160° timp de 2 ore);

— *cu vapori sub presiune în autoclav* (120° timp de 15—20 minute sau 115° timp de 20—30 minute);

— *încălziri repetate în băi de apă* la temperatura indicată sau la 100° în autoclave lăsînd deschis robinetul de evacuare a vaporilor de apă.

Sterilizarea prin filtrare se aplică la soluţiile oftalmice cu substanţe termolabile toate operaţiile efectuîndu-se în mod aseptic, cu ustensile, recipiente şi vehicule sterilizate în prealabil.

Pentru filtrare se folosesc filtre speciale, bacteriologice din materiale poroase sau membrane care reţin microorganismele şi sporii.

Filtrele şi membranele filtrante sînt spălate, sterilizate şi păstrate în condiţii sterile.

Metoda este avantajoasă pentru cantităţi mici de soluţii oftalmice; necesită însă condiţii speciale de asepsie greu de realizat într-o farmacie obişnuită.

S-a propus un dispozitiv de filtrare format dintr-o seringă cu o capacitate de 15—20 ml, prevăzută cu robinet cu 2 căi, la care se adaptează un tub de cauciuc în legătură cu o pîlnie de filtrare G3.

Soluţia componentelor făcută cu aproximativ jumătate din cantitatea de apă se filtrează prin filtru poros, aspirînd-o, cu ajutorul seringii. Se adaugă restul cantităţii de apă distilată sterilă şi se aspiră pînă la volumul necesar. Pentru a întrerupe operaţia de filtrare se răsuceşte robinetul astfel ca seringa să nu mai comunice cu tu-

Scanned with OKEN Scanner

bul de cauciuc. Prin cea de a doua cale soluția oftalmică este trecută direct la flaconul de expediție sterilizat. Dispozitivul se poate spăla și steriliza ușor.

CONSERVAREA SOLUȚIILOR OFTALMICE

Întrucît colirele se administrează în mai multe reprize, este necesar să se asigure evitarea contaminării. Aceasta se face prin adăugare de conservanți în concentrații care să asigure distrugerea florei microbiene ce poate contamina soluția la preparare sau în timpul prelevărilor de către bolnav.

Ca substanțe conservante pentru soluții oftalmice s-au recomandat:

Clorura de benzalconiu, în concentrație de 1 : 10 000—1 : 50 000, este foarte activă, dar este considerată că duce la o solubilizare a epiteliului corneean în concentrații mari. Aceste efecte nu apar la concentrațiile folosite pentru conservarea soluțiilor oftalmice.

Mertiolatul sau *timerosalul,* solubil în apă 1 : 1 este activ față de *Pseudomonas aeruginosa.* Se folosește în concentrație de 0,01 % — 0,001 %.

Clorhexidina, în concentrații de 1 : 17 500—1 : 50 000, prezintă avantajul că nefiind tensioactivă, nu lezează ochiul.

Sărurile de mercur, acționează în cantități mici, însă prezintă pericolul depunerii de mercur pe cornee, mai ales la aplicări dese.

Dintre compușii organomercuriali F.R. IX. prevede boratul fenilmercuric în concentrații care variază de la 1 : 50 000—1 : 100 000. Se folosește soluția apoasă oficinală de borat fenilmercuric 0,2 %. În locul boratului fenilmercuric se mai poate folosi acetatul fenilmercuric solubil în apă 1 : 600 sau nitratul fenilmercuric solubil în apă 1 : 1 500.

Nipaginul și *Nipasolul* sînt agenți bacteriostatici puțin activi; ei trebuie folosiți în concentrații mari, la care însă pot provoca iritații ale ochilor.

Alcoolul feniletilic, deși acționează în concentrație relativ mare (0,9 %) nu dă accidente și nu reacționează cu celelalte componente.

Ca orice formă farmaceutică soluțiile oftalmice trebuie să aibă un termen de valabilitate în intervalul căruia concentrația în principii active să nu scadă sub conținutul prevăzut de farmacopee.

Problema se pune în special pentru produsele industriale care se păstrează un timp mai îndelungat (3 pînă la 5 ani).

Scanned with OKEN Scanner

Soluţiile oftalmice preparate în farmacii se păstrează un timp scurt (maximum 2 luni).

F.R. IX recomandă 12 zile ca termen de valabilitate pentru soluţiile oftalmice de cloramfenicol şi 30 de zile pentru solventul pentru soluţii oftalmice.

Băile oculare nu se vor folosi mai mult de 24 de ore de la deschiderea recipientului. Lichidul rămas nefolosit se aruncă.

Nu este permisă adăugarea substanţelor conservante la soluţiile oftalmice care se administrează în ochi după operaţii chirurgicale.

Stabilitatea, menţinerea sterilităţii şi conservării colirelor este influenţată şi de vasele în care se eliberează. Sînt preferate flacoanele cu dopuri de sticlă picătoare sau cu un dop de cauciuc prevăzut cu picurător.

Incompatibilităţi

În continuare sînt prezentate cîteva incompatibilităţi mai frecvente întîlnite în colire care trebuie evitate.

Nitrat de argint: halogenii proveniţi din principii active sau de la izotonizare (precipitate), fosfaţi, borax — proveniţi din stabilizanţi sau soluţii tampon, lumină (reducere).

Argirol, protargol, colargol: electroliţi, mai ales clorură de sodiu (floculare).

Albastru de metilen: floculare, prin adăugare de clorură de sodiu.

Săruri de zinc: alcali sau tampon-fosfaţi (precipitare).

Sulfamide (săruri sodice): pH mai mic de 8,2 (precipitare).

Mercurocrom: substanţe cu reacţie acidă în afara acidului boric (precipitare).

Ezerină şi săruri: oxidanţi (se formează oxiezerină, fenomen care se înlătură la adăugare de sulfit de sodiu 1%).

Hiposulfiţi: substanţe acide (precipită sulful).

Penicilină: glicerină, glicol, substanţe cu reacţie acidă sau alcalină (se tamponează la pH 6,3—6,8), căldura.

Exemple de colire

În continuare sînt prezentate o serie de soluţii administrate ca picături oftalmice. Ca substanţe active se prescriu antibacteriene anestezice locale, miotice, midriatice, vasoconstrictoare, antiinflamatoare, vitamine etc.

Scanned with OKEN Scanner

Compuşi de argint

Compuşii de argint, frecvent prescrişi în colire sînt azotatul de argint, protargolul (proteinat de argint), colargolul (argint coloidal), argirolul (vitelinat de argint).

Colirele cu complecşi coloidali de argint se prepară aseptic, deoarece nu se pot steriliza, căldura ducînd la precipitarea suportului coloidal.

Complecşii coloidali de argint nu se pot înlocui între ei, deoarece conţinutul în argint (metal) variază (argint proteinic 8%, argint coloidal 70%, argint nucleinic 10%, vitelinat de argint 20%).

Colirele cu complecşi coloidali de argint nu pot fi izotonizate cu clorură de sodiu deoarece rezultă clorură de argint insolubilă şi pe de altă parte clorura de sodiu, prin caracterul ei de electrolit, modifică structura coloidală a complecşilor. Se pot totuşi izotoniza cu azotat de sodiu care nu coagulează coloidul.

Azotat de argint

Se foloseşte în concentraţie de 1% azotat de argint. Pentru izotonizare se adaugă azotat de sodiu 1% (F.R. IX).

Azotatul de argint şi azotatul de sodiu se dizolvă în 90 g apă distilată fiartă şi răcită, se completează la 100 g, apoi se filtrează. Soluţie limpede, incoloră, pH 5,5—6,5.

pH-ul optim care asigură stabilitatea colirului este de 6,3. La dizolvarea azotatului de argint în apă se obţine un pH în jur de 5. În prezenţa azotatului de sodiu care serveşte pentru izotonizare, pH-ul creşte la 6 şi astfel se asigură stabilitatea preparatului.

Filtrarea soluţiei trebuie să se facă printr-un filtru de sticlă poroasă, atît pentru a nu fi antrenate scame de material filtrant, cît şi din cauza reacţiilor posibile dintre azotatul de argint şi constituenţii de natură organică din filtrul de hîrtie sau de vată.

Se eliberează în flacoane colorate prevăzute cu picurător. Sticla de expediţie trebuie să fie foarte bine curăţată, deoarece urme de materii organice produc reducerea sau precipitarea azotatului de argint.

Se prepară la nevoie.

Este întrebuinţat în scop profilactic pentru prevenirea oftalmiei la nou-născuţi de unde şi numele de *Collyrium pro neonatis*. Se administrează cîte o picătură în fiecare ochi imediat după naştere.

Scanned with OKEN Scanner

Protargol

Soluţia oftalmică de protargol se prepară în concentraţie de 5%.

Apa distilată fiartă şi apoi răcită se aduce într-o capsulă şi la suprafaţa lichidului se presară protargolul fără a amesteca. Se lasă 30 de minute apoi soluţia se transvazează într-o sticlă neutră, brună şi sterilizată.

Se foloseşte apa fiartă şi răcită deoarece variaţiile de temperatură micşorează stabilitatea soluţiilor coloidale, cu apariţia de tulbureli sau de precipitate.

Soluţia nu se agită, deoarece spumifică puternic antrenînd substanţa activă nedizolvată în spumă. Astfel protargolul se aglomerează şi se dispersează greu.

Pentru izotonizarea acestui colir se recomandă glucoză 4,4% sau azotat de sodiu 1,38%.

Soluţiile de protargol nu se filtrează deoarece coloidul poate fi reţinut în porii filtrului prin fenomene de adsorbţie şi capilaritate. Se poate filtra dacă este nevoie prin tifon steril.

Se eliberează în flacoane colorate şi neutre. Sub acţiunea luminii complexul coloidal de argint se poate descompune cu separarea de argint metalic. Se recomandă să se prepare la nevoie.

Se întrebuinţează în tratamentul conjunctivitelor, oftalmii purulente, blefarite. În concentraţii 1—5% se foloseşte pentru prevenirea oftalmiei gonococice la nou-născuţi.

Argirol

Soluţia oftalmică de argirol (vitelinat de argint) se prepară din argirol 5%.

Se suspendă vitelinatul de argint pe suprafaţa apei şi se lasă în repaus 30 minute. Soluţia se filtrează prin vată. Este o soluţie neutră sau uşor alcalină. pH-ul optim pentru stabilitate este 6,8. Nu este necesară adăugarea de substanţe tampon, dar uneori se adaugă substanţe antiseptice, cum este clorocrezolul sau o asociaţie de nipagin şi nipasol.

Argirolul are proprietăţi antiseptice asemănătoare protargolului, este însă mai puţin iritant pentru ţesuturi, astfel poate fi folosit în concentraţii mai mari decît protargolul.

Soluţia oftalmică de argirol se foloseşte în conjunctivite şi pentru prevenirea oftalmiei nou-născuţilor.

Se păstrează în flacoane bine închise, ferit de lumină.

Soluţia oftalmică de colargol 2% se prepară în mod asemănător aplicînd procedeul aseptic.

Scanned with OKEN Scanner

Argint coloidal

Colargolul se folosește în oftalmologie în concentrații ce variază între 1—5%.

Soluția oftalmică de colargol se prepară aseptic prin dizolvarea colargolului într-o capsulă de porțelan. Peste colargolul cîntărit se adaugă apă fiartă și răcită și se lasă 30 minute în repaus. Se filtrează prin vată.

Soluțiile oftalmice de colargol se folosesc curativ în afecțiuni ale ochilor și profilactic în oftalmia nou-născuților.

Sulfat de zinc

Soluția oftalmică de sulfat de zinc se prepară după F.R. IX din sulfat de zinc 0,25, acetat de sodiu 0,5, clorură de sodiu 0,7, soluție de borat fenilmercuric 1, apă la 100.

Sulfatul de zinc, clorura de sodiu și acetatul de sodiu, se dizolvă în 90 g apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă soluția de borat fenilmercuric, se completează la 100 g și după 60 minute se filtrează.

Sulfatul de zinc care este eflorescent, cristalizează cu 7 molecule de apă și trebuie să fie bine conservat pentru a nu modifica conținutul în sulfat de zinc.

De aceea se recomandă ca sulfatul de zinc (o anumită cantitate) să se mențină la etuvă la 170° timp de 4 ore. Din sulfatul de zinc obținut ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) se cîntărește cantitatea corespunzătoare la 0,25 g sulfat de zinc cu 7 molecule de apă (0,16 g).

Sulfatul de zinc în soluție apoasă disociază. La pH 5,5 care rezultă, soluția este dureroasă și irită conjunctiva. De aceea, se adaugă acetat de sodiu care formează cu sulfatul de zinc un acetat de zinc ușor solubil și care dă pH 6,3—6,5.

Efectele de iritare ale colirului se datoresc și diferenței de presiune osmotică, de aceea se recomandă izotonizarea cu clorură de sodiu (calculul cantității de izotonizant se face după formula din farmacopee).

Soluțiile de sulfat de zinc 0,25—0,50% depun un precipitat în interval scurt de la preparare (7—8 zile). Precipitatul se datorește unor microorganisme care se dezvoltă în colirul cu sulfat de zinc.

Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust sărat, metalic, slab astringent; pH 6,3—6,5.

Se prepară la nevoie și în cantități mici.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacopeea precizează ca atunci cînd se prescrie *Collyrium astringens luteum* să se elibereze *„picături pentru ochi de sulfat de zinc“*.

Se eliberează în flacoane, prevăzute cu picurător.

Se folosește ca astringent și medicament specific împotriva afecțiunilor cauzate de *Diplococus conjunctivitis*.

Rezorcinol

Soluția oftalmică de rezorcinol se prepară după F.R. IX din: rezorcinol 1, acid boric 1,3, soluție de borat fenilmercuris 0,5, apă la 100.

Acidul boric se dizolvă în 80 g apă la fierbere, după răcire se adaugă rezorcinolul și soluția de borat fenilmercuric se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

Soluție limpede, incoloră. O eventuală coloraţie nu trebuie să fie mai intensă decît un etalon preparat din 0,1 ml Co+0,15 ml Fe și apă la 5 ml; pH 5,3—5,7.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, prevăzute cu picurător.

Rezorcinolul este foarte solubil în apă cu reacţie foarte slab acidă. Soluția apoasă de rezorcinol se oxidează la aer și lumină colorîndu-se. Oxidarea este mai rapidă în mediu neutru sau alcalin.

În prezenţa acidului boric (pH 5,0), conform indicaţiilor farmacopeei se obţine o soluţie practic izotonică.

Se întrebuinţează ca antiseptic.

Sulfamide

Sulfamidele sînt agenţi antibacterieni, bacteriostatici activi faţă de bacterii Gram-pozitive (streptococi, stafilococi, pneumococi), bacterii Gram-negative (gonococi, meningococi).

Cele mai des folosite în practica oftalmologică sînt sulfacetamidă, sulfatiazol, sulfadiazină, sulfamerazină. Se folosesc sărurile sodice întrucît sînt solubile, dar acestea prezintă dezavantajul că imprimă soluţiilor un pH alcalin. La prepararea lor se menţine pH-ul favorabil stabilităţii folosind soluţii tampon.

Sulfacetamidă

Soluția oftalmică de sulfacetamidă se prepară din sulfacetamidă sodică 10, uree 2,5, soluție de borat fenilmercuric 2% 0,5. Sulfacetamida sodică și ureea se dizolvă în 80 g apă proaspăt fiartă și ră-

Scanned with OKEN Scanner

cită, se adaugă soluția de borat fenilmercuric, se completează cu apă la 100 g și se filtrează.

Sulfacetamida sodică este ușor solubilă în apă (1 : 1,5) dînd soluții bine tolerate de mucoasa oculară.

Apa distilată se fierbe și se răcește ca să se elimine bioxidul de carbon întrucît acesta favorizează precipitarea sulfacetamidei.

Asocierea cu uree conferă soluțiilor sulfamidelor hidrosolubile o putere bactericidă mai mare și are o acțiune antioxidantă. În plus ureea ușurează penetrarea sulfacetamidei sodice prin cornee.

Soluție limpede, gălbuie cu pH 7—8. Soluția este puternic hipertonică.

Soluțiile hipertonice au o activitate mai pronunțată decît soluțiile hipotonice și nu sînt iritante.

Se păstrează în flacoane brune, la loc uscat, răcoros.

Industria fabrică preparatul *Colir cu sulfacetamidă* care conține 10% sulfacetamidă sodică în flacoane de 10 ml.

Se folosește ca bacteriostatic față de germenii sensibili, agenți ai infecțiilor conjunctivei oculare. Este indicat în conjunctivită catarală, conjunctivită gonococică a nou-născuților, conjunctivita granuloasă (trahom) și în profilaxia infecțiilor oftalmice după leziuni sau arsuri, se aplică cîte 1—2 picături la fiecare 2 ore.

Se păstrează în flacoane din sticlă colorată, pline, bine închise, ferite de lumină, la loc răcoros.

Săruri de alcaloizi

La prepararea soluțiilor oftalmice cu alcaloizi se folosesc sărurile care sînt solubile în apă.

Sărurile de alcaloizi au stabilitate maximă la pH acid. La acest pH soluțiile sînt iritante și au acțiune fiziologică mai redusă. De aceea, la prepararea soluțiilor oftalmice cu săruri de alcaloizi trebuie să se realizeze un pH care să asigure un echilibru între stabilitate, tolerabilitate și acțiunea fiziologică.

Ca urmare, se recomandă să se folosească diferite sisteme tampon. Astfel, pH-ul 6,5—7 asigură stabilitatea chimică, o acțiune terapeutică optimă și toleranță locală crescută, dar micșorează însă timpul de păstrare al soluțiilor.

Atropină

Soluția oftalmică de atropină după F.R. IX se prepară din: sulfat de atropină 1, acid boric 1,5, borax 0,15, soluție de borat fenilmercuric 1 g, apă la 100 g.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul boric și tetraboratul de sodiu se dizolvă în 90 g apă la fierbere; după răcire se adaugă sulfatul de atropină și soluția de borat fenilmercuric, se completează la 100 g și se filtrează.

Soluție limpede, incoloră, fără miros, pH 6,5—7,0.

Stabilitatea soluțiilor de sulfat de atropină este bună în mediul acid, la pH 4,5; dar la acest pH soluțiile sînt iritante. Astfel de soluții au o acțiune fiziologică mai redusă, deoarece alcaloizii bază sînt cei care pătrund mai ușor prin cornee. Dacă se creează un pH alcalin, de exemplu 8,9 precipită alcaloidul bază și are loc hidroliza atropinei în tropină și acid tropic, produse inactive. De aceea, la prepararea colirelor cu sulfat de atropină trebuie să se asigure un echilibru satisfăcător între stabilitate și acțiunea fiziologică.

Amestecul de acid boric — borax realizează un pH apropiat de 7 la care atît stabilitatea cît și tolerabilitatea sînt optime.

Prin tamponare se realizează și o mărire a acțiunii midriatice a sulfatului de atropină.

La pH 6,5 soluțiile de atropină pot fi sterilizate la 100°C timp de 30 minute, fără ca alcaloidul să se descompună; la pH 6 soluțiile suferă după 30 zile o scădere de 10% în atropină sulfurică.

Se prepară la nevoie.

Soluția oftalmică de sulfat de atropină se aplică topic în ochi sub formă de picături, avînd efect midriatic asupra pupilei în irite, iridociclite, cheratite.

Se eliberează în flacoane de sticlă neutră, bine închise, prevăzute cu picurător, cu eticheta „*otravă*".

Pentru midriază intensă se prescrie colirul cu N-etil-N-(γ-picolil) amida acidului tropic 0,5%.

În nomenclatorul Ministerului Sănătății această soluție oftalmică figurează sub denumirea de *Mydrum* sub formă de flacoane de 10 ml.

Se administrează pentru a provoca midriază, efect necesar pentru unele examene oftalmologice.

Fizostigmină

Soluția oftalmică de fizostigmină (ezerină) se prepară din salicilat de fizostigmină 0,25, acid boric 1,9, soluție de borat de fenilmercur 2% 1, apă distilată la 100 g.

Acidul boric se dizolvă în 90 g apă la fierbere; după răcire se adaugă salicilatul de fizostigmină și soluția de borat fenilmercuric, se completează la 100 g și se filtrează.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre sărurile de fizostigmină se folosește salicilatul deoarece are cea mai mare stabilitate și este mai puțin delicvescent decît alți compuși.

Salicilatul de fizostigmină este un alcaloid instabil prin absorbția umidității din aer se colorează în roșu. În soluții apoase sărurile de fizostigmină suferă același proces de colorare. Degradarea se datorește unor procese de hidroliză și de oxidare-reducere.

Inițial are loc un proces de hidroliză cînd rezultă un fenol ezerinol, care mai departe se oxidează formînd rubrezerină de culoare roșie.

Procesele de degradare sînt favorizate de pH-ul alcalin al soluției, de lumină, de aer, de prezența metalelor grele.

În vederea împiedicării reacțiilor de oxidare-reducere au fost propuși stabilizanți ca metabisulfit de sodiu, formaldehidsulfoxilat de sodiu, nicotinamidă, acid ascorbic.

Acestea previn într-adevăr coloraţia soluției, dar nu împiedică hidroliza la eserolină; astfel soluțiile se pot menține incolore, dar nu corespund concentrației în principiu activ. pH-ul 4,9—5,2 creat în soluția preparată prin folosirea acidului boric asigură stabilitatea salicilatului de fizostigmină. În prezența ionilor de hidrogen se împiedică hidroliza sării de alcaloid și se produce un fenomen invers, de refacere a alcaloidului bază.

Soluție limpede, incoloră sau slab roz, pH 4,9—5,2.

Se recomandă prepararea la nevoie. Se vor folosi flacoane colorate, spălate în mai multe rînduri cu acid clorhidric diluat, alternînd cu apă distilată, pentru a îndepărta alcalinitatea sticlei, care favorizează acțiunea de oxidare a ezerolinei în rubrezerină. Aceste spălări pot să alterneze și cu o soluție de EDTA-sodic care formează cu ionii metalici complecși stabili solubili în apă.

Se folosește pentru acțiunea sa miotică, efectul menținîndu-se 12 ore.

Se poate folosi pentru a anula dilatarea pupilei provocată de atropină, homatropină.

Se folosește de asemenea pentru a micșora presiunea intraoculară în glaucom.

Se eliberează în flacoane colorate, bine închise, cu eticheta *„otravă“*.

Pilocarpină

Soluția oftalmică se prepară după F.R. IX din: azotat de pilocarpină 2, azotat de sodiu 0,65, soluție de boratfenilmercuric 0,2% 1, apă la 100 g.

Scanned with OKEN Scanner

Azotatul de pilocarpină și azotatul de sodiu se dizolvă în 90 g apă proaspăt fiartă și răcită, se adaugă soluția de boratfenilmercuric, se completează la 100 g și se filtrează.

În farmacopee este prevăzut atît clorhidratul cît și azotatul de pilocarpină. Clorhidratul este higroscopic și după unii autori mai iritant pentru mucoasa oculară. Din acest motiv este preferat azotatul la prelucrarea soluțiilor oftalmice. Sărurile pot fi înlocuite, la nevoie, una cu cealaltă ținînd seama că azotatul conține 76% pilocarpină bază, iar clorhidratul 85,10% (deci la 1 g azotat de pilocarpină corespunde 0,9 g, iar la 1 g clorhidrat de pilocarpină corespunde 1,11 g azotat).

Azotatul de pilocarpină este solubil 1 : 4 în apă cu reacție acidă.

pH-ul acid asigură stabilitatea alcaloidului însă, datorită reacției acide provoacă durere la administrare. Se recomandă tamponarea soluției la valori de pH mai apropiate de neutru cînd și acțiunea terapeutică crește. În soluții tamponate are loc o modificare a raportului alcaloid bază — sare de alcaloid cu formare de alcaloid bază care datorită caracterului său lipofil trece mai ușor prin cornee. Astfel, s-a demonstrat că la pH 7,8 pilocarpina trece prin cornee de 5 ori mai mult decît dintr-o soluție cu pH 4,5.

Pentru prelungirea acțiunii pilocarpinei se pot folosi macromolecule ca alcool polivinilic 1,4%, metilceluloză 0,5—2% etc. Astfel folosind ca vehicul mucilagul la alcool polivinilic 1,4% timpul de scădere a tensiunii intraoculare crește comparativ cu soluția apoasă de la 2 ore la 6 ore.

În concentrația prevăzută de farmacopee soluția oftalmică este izotonică. Atît azotatul cît și clorhidratul sînt stabili la autoclavare 20 de minute la 120°C.

Soluție limpede, incoloră, fără miros, cu gust amar; pH 4,0—4,4.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise cu eticheta *„otravă“*.

Se folosește ca miotic, în caz de glaucom și desprinderea retinei. Este folosit de asemenea ca antagonist al efectelor atropinei asupra ochiului.

În nomenclatorul Ministerului Sănătății mai figurează două soluții oftalmice cu proprietăți antiseptice.

Proculin este o soluție de clorhidrat de nafazolină 0,03% izotonizată și tamponată.

În formulă sînt incluse propionat de sodiu care mărește acțiunea antiseptică, acid boric și borax pentru tamponare și nipasol pentru conservare.

Este indicat ca astringent bacteriostatic și antiinflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Kerecid, este o soluţie apoasă de idoxuridin 0,1%. Se foloseşte ca virustatic deoarece inhibă formarea acidului dezoxiribonucleic necesar dezvoltării virusurilor. Se recomandă în keratite provocate de virusuri.

Antibiotice

Antibioticele mai frecvent întîlnite în soluţiile oftalmice sînt: tetraciclinele, cloramfenicolul, polimixina, bacitracina, sulfatul de streptomicină, sulfatul de neomicină etc.

Alegerea antibioticului se face în funcţie de natura infecţiei oculare, de sensibilitatea microorganismului la antibiotic, de rezistenţa acestuia faţă de unele antibiotice.

La prepararea colirelor cu antibiotice se vor păstra riguros următoarele condiţii: curăţenia vaselor, aparaturii şi a locului de muncă, folosirea de vehicule adecvate, tamponarea la un anumit pH, adaosul de conservant.

Fiecare antibiotic posedă diferite caractere în ce priveşte solubilitatea, stabilitatea şi acţiunea optimă la un anumit pH, termolabilitatea şi sensibilitatea la anumite elemente (substanţe chimice şi fermenţi bacterieni).

Clortetraciclină

Soluţia oftalmică de clortetraciclină se prepară din: clorhidrat de clortetraciclină 1, uree 3, soluţie de borat fenilmercuric 0,2% 0,5 g, apă la 100.

Clorhidratul de clortetraciclină se dizolvă în 90 g apă proaspăt fiartă şi răcită în care s-a dizolvat ureea; se adaugă soluţia de borat fenilmercuric, se completează cu apă la 100 g şi se filtrează.

Clorhidratul de clortetraciclină, aureomicină, aureociclină este o pulbere microcristalină, galben-aurie, stabilă la aer şi lumină. Solubilă în apă 1 : 100, greu solubilă în alcool.

La acest pH soluţiile sînt iritante pentru mucoasa oculară, dar stabilitatea şi activitatea antibioticului este maximă.

În soluţii alcaline sau neutre antibioticul se inactivează, prezentînd o scădere a activităţii de aproximativ 50% în 4 ore la pH 7 şi de 40% în 2 ore la pH 8.

Nu se recomandă folosirea aureomicinei din capsule operculate sau din comprimate, întrucît antibioticul se află în amestec cu alte substanţe care pentru un colir constituie impurităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Se eliberează în flacoane colorate, bine închise.

Se întrebuinţează în blefarite, conjunctivite, infecţii cu germeni rezistenţi.

Cloramfenicol

Soluţia oftalmică de cloramfenicol se prepară după F.R. IX din: cloramfenicol 0,5, acid boric 1,6, borax 0,3, soluţie de borat fenilmercuric 0,2% 0,5 şi apă la 100 g.

Acidul boric şi tetraboratul de sodiu se dizolvă în 80 g apă încălzită la fierbere, se adaugă cloramfenicolul şi soluţia de borat fenilmercuric, se completează cu apă la 100 g şi se filtrează.

Soluţie limpede, incoloră, fără miros, cu gust foarte amar; pH 6,8—7,2.

Cloramfenicolul este solubil în aproximativ 400 g apă. Pentru a-l dizolva în concentraţia de 5% se foloseşte soluţia tampon acid boric-borax cu pH 7.

Cloramfenicolul este stabil în soluţii neutre sau slab acide. La pH 7,3 timpul de păstrare nu trebuie să depăşească 10—12 zile. La pH alcalin stabilitatea este scăzută, astfel la pH 9,0 soluţiile nu se pot păstra mai mult de 24 ore, iar la pH 10,8 prezintă o inactivare de peste 80% în 24 ore.

Se păstrează la loc răcoros şi la întuneric. Se eliberează în flacoane colorate prevăzute cu picurător.

Cloramfenicolul se foloseşte în toate infecţiile oculare provocate de bacterii Gram-pozitive, Gram-negative, stafilococi, streptococi, pneumococi.

Soluţiile oftalmice de cloramfenicol sînt indicate în conjunctivite acute şi subacute, keratite, blefarite, plăgi oculare, asepsia pre şi postoperatorie.

Obişnuit cloramfenicolul nu se asociază cu alte substanţe în soluţii oftalmice. Se întîlnesc totuşi unele asocieri ca în formulele:

Cloramfenicol	0,10 g
Vitamina B_{12}	500 γ
Soluţie de clorură de sodiu 0,9%	20 g
Cloramfenicol	0,10 g
Clorhidrat de clortetraciclină	0,10 g
Apă	20,00 g

Această din urmă formulă se prepară, folosind soluţie oftalmică oficinală de cloramfenicol în care se dizolvă clorhidratul de clortetraciclină.

Se eliberează în flacoane de sticlă, colorate, bine închise.

Scanned with OKEN Scanner

APE OFTALMICE

Sînt soluţii diluate pentru spălarea ochilor, care se administrează călduţe cu ajutorul unui pahar special.

La preparare se dă o atenţie deosebită izotonizării şi pH-ului deoarece ele stau în contact prelungit cu mucoasa oculară şi în cantităţi mari şi nu pot fi influenţate de mecanismul de tamponare al lacrimilor.

Se prepară adesea ape oftalmice cu acetat de amoniu, cu apă de fenicul, cu bicarbonat de sodiu, cu borax şi acid boric etc.

Soluţiile pentru spălături oculare nu trebuie să conţină particule în suspensie şi se prepară aseptic. Se recomandă ca aceste soluţii să conţină un conservant dacă substanţa activă nu are proprietăţi bactericide.

Conservarea trebuie să fie asigurată, deoarece se aplică în ochi cantităţi mari de lichid şi timpul de contact este mai lung.

SOLUŢII OFTALMICE VÎSCOASE

În ultima vreme se prepară soluţii vîscoase pentru lentilele de contact, ca lacrimi artificiale, pentru a prelungi durata de contact între soluţia oftalmică şi mucoasa oculară. Pe de altă parte în scop de diagnostic sînt solicitate asemenea soluţii vîscoase care sînt administrate în picături.

Progrese remarcabile s-au realizat o dată cu introducerea în tehnica farmaceutică a unor noi agenţi de vîscozitate cu o mare stabilitate faţă de microorganisme şi foarte bine toleraţi de mucoasa oculară.

Lacrimile artificiale (Oculoguttae viscosa) sînt soluţii sterile izotonice cu pH-ul cuprins între 7,0—7,2 cu un adaus de substanţe coloidale şi uneori de conservanţi, destinate a înlocui lichidul lacrimal în cazurile în care secreţia lacrimală este insuficientă.

În privinţa agentului de vîscozitate cel mai potrivit unii autori propun metilceluloza în concentraţii care variază dependent de vîscozitatea produsului.

S-a propus soluţia 0,5% în soluţie de clorură de sodiu 0,9—1,25 g%.

Alţi autori prevăd ca agent de vîscozitate hidroxipropilmetilceluloza tipul 4500 cP în concentraţie de 0,125 g%, alcoolul polivinilic 1,4%.

Scanned with OKEN Scanner

Lichide pentru lentilele de contact, ca și pentru *gonioscopie* este obișnuit mai vîscos folosindu-se concentrații de metilceluloză 0,5—1 g%.

Prelungirea contactului între colir și mucoasa oculară se realizează după unii autori prin micșorarea secreției lacrimale, ca urmare a eliberării senzației de iritare la aplicarea soluțiilor.

Lamele oftalmice constituie o formă farmaceutică destinată tratamentului oftalmic. Lamelele oftalmice sînt preparate din amestecuri de gelatină, glicerină și apă. Au diametrul de 0,30 cm, formă de discuri subțiri, transparente, incolore sau ușor colorate, sterile, cu un conținut de alcaloizi sau alte substanțe în concentrații de ordinul zecimilor și chiar sutimilor de miligram. Ele se aplică sub pleoapa inferioară unde se dizolvă lent.

SUSPENSII OFTALMICE

În medicația oftalmologică se întîlnesc și suspensii oftalmice apoase sau uleioase care se aplică sub formă de picături după o prealabilă agitare a flaconului.

Vehiculele trebuie să îndeplinească aceleași condiții ca și la soluțiile oftalmice.

Substanțele active trebuie aduse la un grad de finețe avansat, dimensiunea particulelor fiind importantă atît în ceea ce privește stabilitatea cît și din punct de vedere fiziologic.

Pentru stabilizare se pot asocia agenți de dispersare — compuși macromoleculari hidrofili — care măresc vîscozitatea.

Suspensiile oftalmice se eliberează cu eticheta „a se agita înainte de întrebuințare".

Suspensia oftalmică de acetat de hidrocortizon se poate prepara după formula: acetat de hidrocortizon 1, carboximetil-celuloză sodică 0,5, polivinilpirolidonă 1, citrat trisodic 0,1, soluție de borat fenilmercuric 2‰, 1, apă la 100 g.

Se dizolvă citratul de sodiu în apă; soluția se filtrează și se împarte în două porțiuni. Într-o porțiune se dispersează carboximetilceluloza sodică, iar în cealaltă porțiune se dizolvă polivinilpirolidona. Soluțiile se reunesc. Acetatul de hidrocortizon fin pulverizat se triturează ușor cu o porțiune din vehicul și suspensia obținută se diluează cu restul. Se adaugă soluția de borat fenilmercuric.

Suspensie fluidă care se omogenizează ușor.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise cu eticheta „a se agita înainte de întrebuințare".

Scanned with OKEN Scanner

Dacă lipseşte acetatul de hidrocortizon se poate proceda în modul următor pentru a se prepara colirul de acetat de hidrocortizon 1%.

Acetat de hidrocortizon 0,025 g	fiole XL
Soluţie de fenilmercuric 2‰	1 ml
Apă la	100 ml

Un exemplu este Colirul cu acetat de hidrocortizon şi neomicină: acetat de hidrocortizon 1,5, sulfat de neomicină 0,5, carboximetilceluloză sodică 0,5, polivinilpirolidonă 1, citrat trisodic 0,1, soluţie de borat fenilmercuric 2‰, 1 g, apă la 100.

Se dizolvă citratul de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi se împarte în două porţiuni. Într-o porţiune se dispersează carboximetilceluloza sodică, iar în cealaltă porţiune se dizolvă polivinilpirolidona şi sulfatul de neomicină.

Soluţiile se reunesc. Acetatul de hidrocortizon se triturează uşor cu o porţiune din vehicul şi suspensia obţinută se diluează cu restul. Se adaugă soluţia de borat fenilmercuric.

Suspensie fluidă care se omogenizează uşor.

Se prepară la nevoie.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise cu eticheta: „a se agita înainte de întrebuinţare".

COLIRE ULEIOASE

În general sub formă de colire uleioase se prescriu unii alcaloizi. Aceste colire se pot prepara prin dizolvarea alcaloidului bază respectiv în ulei.

Dacă alcaloidul bază nu se găseşte în farmacie poate fi obţinut prin extragerea cu eter dintr-o soluţie apoasă a sării alcaloidului, alcalinizată cu soluţie de hidroxid de sodiu.

În cazul clorhidratului de morfină, alcalinizarea se face cu amoniac, iar extracţia cu cloroform.

Cantităţile necesare de sare de alcaloid pentru a obţine un colir uleios care să conţină 1 g% alcaloid bază sînt:

Atropină sulfurică	1,20	Morfină clorhidrică	1,32
Cocaină clorhidrică	1,12	Pilocarpină clorhidrică	1,18
Ezerină salicilică	1,50	Pilocarpină nitrică	1,32

Soluţia oftalmică uleioasă de fizostigmină se prepară în proporţie de 1%.

Scanned with OKEN Scanner

Sarea alcaloidului se dizolvă în 100 ml apă distilată într-o pîlnie de separare și se alcalinizează cu 10 ml soluție hidroxid de sodiu 4 N. Alcaloidul bază liberat se extrage cu 50 ml eter. Soluția eterică se separă și lichidul apos se extrage încă o dată cu eter. Soluțiile eterice se unesc, se usucă pe sulfat de sodiu uscat și se filtrează. Sulfatul de sodiu de pe filtru și pîlnia de separare se spală în 3 rînduri cu 10 ml eter. Soluția eterică se amestecă cu uleiul de floarea-soarelui și amestecul se încălzește pe baia de apă la 60° pînă se evaporă tot eterul. Colirul se trece în sticla de expediție spălată (vezi colirul apos cu ezerina) și bine uscată.

Fizostigmina se dizolvă în ulei de floarea-soarelui neutralizat, sterilizat și încălzit la 60°. La nevoie se menține la această temperatură pînă la dizolvarea totală a alcaloidului bază.

Toate operațiile de preparare a colirului se fac în vase perfect uscate.

Se păstrează în sticle de culoare închisă și uscate. Se prepară la nevoie.

Se folosește în glaucom.

SOLUȚII EXTRACTIVE

Soluțiile extractive sînt preparate lichide, care conțin un amestec de substanțe cristaloide și coloidale extrase din produse vegetale sau animale.

În categoria formelor farmaceutice obținute prin extracție sînt cuprinse atît preparatele obținute prin acțiunea unui dizolvant asupra substanțelor solubile dintr-un drog, cît și produsele în care dizolvantul folosit la extracție a fost îndepărtat parțial sau total (extracte fluide, moi sau uscate).

Dependent de solventul folosit pentru extracție, soluțiile extractive pot fi soluții extractive apoase (macerate, infuzii, decocturi) și soluții extractive alcoolice și eteroalcoolice (tincturi). La acestea se adaugă și produsele obținute prin concentrarea produselor extractive (extracte).

Soluțiile extractive pot fi considerate ca soluții mai mult sau mai puțin saturate, care conțin principii active aflate în produs alături de substanțe mai puțin active sau inerte din punct de vedere farmacologic.

Astfel, plecînd de la un anumit drog, în urma unei operații de extracție, se obține un extractiv care cuprinde principii active, substanțe secundare, substanțe balast și reziduul care se separă.

Scanned with OKEN Scanner

Componentele produselor vegetale

În produsele vegetale utilizate în farmacie se găsesc celuloză, pectine, gume, amidon, glucide, taninuri, materii colorante, alcaloizi, glicozide, vitamine, rezine, uleiuri grase și volatile.

Prin extracție se urmărește separarea substanțelor active de cele inerte, pentru a se obține principiile active într-o formă mai concentrată stabilă, mai ușor resorbabilă, și mai plăcute la administrare comparativ cu produsul brut.

Celuloza este un compus asemănător amidonului, cu structură macromoleculară, care constituie învelișul celular. Este insolubilă în apă, alcool, eter, acizi sau alcali diluanți. Celuloza nu poate fi extrasă cu solvenții obișnuiți și constituie un material balast.

Pectinele sînt esteri ai acidului pectic (acid poligalacturonic) cu alcool metilic și rezultă din transformarea pectozei sub acțiunea fermenților. Majoritatea pectinelor sînt insolubile în apă și în alcool diluat. Cu apa dă geluri transparente, care la fierbere îndelungată se pot dizolva. În general, pectinele se înlătură în timpul extracției. Uneori se îndepărtează din soluția extractivă prin precipitare cu alcool concentrat.

Gumele și mucilagiile, sînt combinații de monozaharide mai mult sau mai puțin solubile în apă rece sau caldă. Cu apa dau soluții vîscoase, coloidale. Sînt insolubile în alcool, eter. Produsele vegetale care conțin gume sau mucilagii nu se tratează cu apă caldă, ele se îndepărtează din soluțiile extractive prin precipitare cu alcool. Prezența lor îngreuiază prepararea și conservarea soluțiilor extractive. În anumite cazuri, la alteea de exemplu, mucilagiile reprezintă chiar porțiunea activă.

Amidonul este un polizaharid, alcătuit din amiloză solubilă și amilopectină insolubilă în apă; amidonul este insolubil în alcool. Încălzit cu apă rezultă un gel omogen, datorită prezenței amilopectinei. În soluții apoase, amidonul poate hidroliza, rezultînd monozaharidele fermentescibile, cînd se produce alterarea soluției extractive respective. De aceea de obicei se evită extracția amidonului.

Taninurile, prezente în multe produse vegetale, sînt substanțe complexe, cu structură glicozidică care conțin acid galic și glucoză. Se dizolvă în apă, dînd soluții coloidale, în alcool și mai puțin în eter etilic, eter de petrol, cloroform. Soluțiile apoase se descompun mai ales la cald cu formare de flobafeni, compuși solubili în apă și colorați în roșu. Astfel de transformări se observă la concentrarea soluțiilor extractive. De aceea, soluțiile extractive se evaporă la temperatură joasă, de preferință sub presiune redusă și în absența aeru-

Scanned with OKEN Scanner

lui. Taninurile se separă în general greu de celelalte componente. Prezența taninurilor poate provoca precipitarea alcaloizilor sau albuminelor.

Materiile colorante sînt de obicei extrase atît cu apă cît și cu alcool sau eter etilic. În timpul conservării, sub acțiunea agenților fizico-chimici se pot transforma, cînd se produc schimbări ale colorației. Nu au importanță deosebită în ceea ce privește acțiunea terapeutică.

Alcaloizii sînt principii active prețioase cu acțiune netă, compuși cu caracter bazic, care se găsesc în general sub formă de săruri cu acizi organici (citric, malic, tartric, oxalic, fumaric, chelidonic, meconic, chinic și altele). Sărurile de alcaloizi sînt mai ușor solubile în apă.

Glicozidele, totdeauna utile ca principii active, sînt solubile în apă și în alcool diluat. În mediu apos și în prezența alcalilor sau a acizilor diluați, sau în prezența enzimelor la rece, hidrolizează, iar ca urmare a acestei hidrolize rezultă în majoritatea cazurilor inactivarea glicozidelor.

Vitaminele sintetizate de plante posedă proprietăți fizico-chimice specifice, de care trebuie să se țină seama la extracție, pentru a le asigura stabilitatea. La preparatele obișnuite de rețeptură nu sînt prescrise produse pentru conținutul lor în vitamine. Problema obținerii de extracte cu vitamine se pune destul de rar chiar în industrie.

Principiile active dintr-un drog pot fi constituite dintr-un grup de substanțe active (alcaloizii din opiu, glicozidele din foile de digitală, alcaloizii din coaja de china) care au o acțiune complexă. Alteori este prezentă o singură substanță activă (cantaridina din cantaride).

Substanțele secundare au și ele o acțiune terapeutică manifestată mai ales prin întărirea efectului principiilor active (saponinele din foile de digitală, acidul ipecacuanic din rădăcina de ipeca, acizii tanici din coaja de china).

Substanțele balast sînt inactive din punct de vedere terapeutic, unele din ele putînd avea chiar efecte nefavorabile asupra calității și conservării soluției extractive (clorofilă, gume, mucilagii, pectine, albumine, grăsimi). Este preferabil ca soluțiile extractive să conțină cît mai puține substanțe balast.

Reziduul constituie partea care se separă din soluția extractivă și este format din substanțele care constituie structura materiilor vegetale, cum ar fi celuloza, lignina etc.

Substanțele active, ca și cele inerte sînt extrase din drog în funcție de solventul folosit și de procedeul de extracție aplicat. Pentru obținerea soluțiilor extractive se urmărește dizolvarea principii-

Scanned with OKEN Scanner

lor active şi de aceea extracţia substanţelor solubile din drog trebuie considerată ca o extracţie selectivă. Astfel, în funcţie de procedeul de extracţie şi de solvenţii folosiţi, se pot obţine preparate care conţin principii active pure sau foarte concentrate (pantoponul din opiu), extracte purificate care conţin numai principii active şi substanţe secundare fără să fie prezente substanţe balast şi extracte totale care conţin şi substanţe balast.

Clasificarea soluţiiilor extractive se face mai ales ţinînd seama de forma farmaceutică care se obţine. În tabelul VII sînt date formele farmaceutice care se prepară prin extracţie, solvenţii şi metodele de extracţie folosite.

Tabelul VII

Forma farmaceutică	Solventul	Metoda de extracţie
Macerate	Apă	Macerare
Infuzii	Apă	Infuzare; macerare+ +infuzare
Decocturi	Apă	Decocţie; macerare+ +decocţie
Tincturi	Alcool diluat, alcool, eter	Macerare; dublă macerare, percolare
Extracte	Apă, alcool diluat, eter	Macerare, percolare
Vinuri	Vin	Macerare, dizolvare
Oţeturi	Oţet, acid acetic diluat	Macerare, dizolvare
Uleiuri	Ulei	Macerare, digestie, dizolvare

SOLUŢII EXTRACTIVE APOASE

Soluţiile extractive apoase sînt preparate farmaceutice lichide obţinute prin extracţia unor produse vegetale cu ajutorul apei. Din această categorie fac parte maceratele, infuziile şi decocturile. Aceste preparate au o serie de caracteristici comune, datorită faptului că extracţia este condiţionată în general de aceiaşi factori şi se folosesc procedee de extracţie apropiate şi aparatură practic identică.

Procedeul de extracţie este legat de textura produsului vegetal, aplicîndu-se infuzarea la cele cu texturi friabile şi decocţia la cele cu texturi lemnoase, compacte, dure.

Farmacopeea prevede cantitatea de produs vegetal care trebuie să se ia în lucru în cazul cînd aceasta este prevăzută în prescripţie

Scanned with OKEN Scanner

și anume: 6 g% pentru rădăcină de valeriană, 3 g% pentru primula și mușețel, iar pentru frunzele de digitală de 0,5 g%. Pentru produsele vegetale care conțin substanțe puternic active, cînd cantitatea nu este prevăzută de prescripție, se ia 0,25 g%.

Extracția fiind dependentă de gradul de mărunțire, farmacopeea precizează acest fapt indicînd în monografia *solutiones extractivae aquosa*, sitele prin care se trec produsele.

După farmacopee, produsele vegetale folosite la prepararea soluțiilor extractive apoase se mărunțesc, după cum urmează:

— flori, frunze, ierburi, rădăcină de alteea, sita I;
— rădăcini, rizomi, scoarțe, sita a III-a;
— fructe, semințe, sita a IV-a;
— produse vegetale care conțin alcaloizi și glicozide, sita a V-a.

Soluțiile extractive apoase se prepară numai la nevoie, avînd o conservare limitată în timp.

Farmacopeea prevede ca la infuzii și decocturi să se poată adăuga pentru conservare 0,1 g% nipagin.

Aceste forme farmaceutice se prepară aproape exclusiv în farmacie. Nomenclatura folosită în practică nu delimitează destul de net formele farmaceutice de procedeele de extracție respective. În unele cazuri sînt folosite chiar denumiri improprii (de exemplu, maceratul de alteea sau cel de in sînt denumite decocturi).

În farmacopee se menționează că soluțiile extractive apoase se pot prepara și prin diluarea extractelor.

Macerarea

Macerarea constă din tratarea produsului vegetal mărunțit cu cantitatea de lichid prescrisă și menținerea la temperatura obișnuită un anumit timp, agitînd din cînd în cînd, după care soluția se separă. Soluția extractivă se numește macerat. Metoda poartă denumirea de macerare simplă.

Această metodă de extracție se folosește și la prepararea soluțiilor extractive alcoolice sau ca operație preliminară la obținerea unor extracte. Obișnuit se prepară sub formă de macerat soluția extractivă apoasă din rădăcina de alteea.

Produsul vegetal mărunțit corespunzător se introduce împreună cu cantitatea de apă prescrisă într-un vas care se astupă și se lasă 30 de minute la temperatura cameriei, agitînd de 5—6 ori; după acest interval lichidul se decantează și se filtrează prin vată. Reziduul se spală cu apă fără a se presa, și se completează soluția la greutatea prescrisă.

Se recomandă să se ia un mic exces de solvent față de cantita-

Scanned with OKEN Scanner

tea prescrisă, pentru a se compensa pierderile survenite prin îmbibarea drogului și a materialului filtrant.

În procesul de extracție prin macerare sînt activi doi factori principali: osmoza și difuziunea.

Cînd un drog vegetal, de exemplu, este supus uscării, umiditatea din țesuturi se evaporă, pereții celulelor și ai canalelor se contractă, iar substanțele aflate în soluție apoasă precipită sub formă de cristale sau masă amorfă solidă. Dacă produsul uscat este introdus în apă procesul este reversibil. Solventul este absorbit în țesuturi și celule, pereții acestora fiind permeabili se va produce dizolvarea conținutului celular.

Timpul de extracție variază, fiind prevăzut în farmacopee pentru extracția apoasă de 30 minute, iar pentru extracția alcoolică de 10 zile.

Se recomandă ca timpul de extracție în mediu apos să fie limitat, deoarece preparatul poate fi ușor invadat de microorganisme. În anumite cazuri, timpul de extracție în cazul soluțiilor apoase, poate fi prelungit pînă la 6 ore.

În farmacie, operația de macerare cu apă se face în vase de sticlă, de porțelan sau de metal smălțuit, de formă cilindrică. În timpul operației vasele trebuie să fie acoperite. Se folosesc mai des infuzoarele de porțelan cu capac sau pahare Berzelius, care pot fi acoperite cu o sticlă de ceas.

Maceratele trebuie păstrate în sticle de culoare închisă și la loc răcoros. Se prepară la nevoie.

Macerarea circulantă este procedeul de extracție în care drogul se pune într-un săculeț de tifon și se suspendă la suprafața lichidului (asemănător cu procedeul de dizolvare *per descensum*).

Digestia

Este o metodă de extracție asemănătoare cu macerarea. Deosebirea constă în faptul că se folosește o încălzire moderată (40—60°). Vasul în care se găsește drogul și solventul se așază pe baia de apă și se încălzește timp de 2—6 ore amestecînd din cînd în cînd.

Infuzarea

Infuzarea se aplică la extragerea produselor vegetale care au țesuturi friabile: flori, frunze, ierburi. Farmacopeea prevede un procedeu general și unele variante.

Scanned with OKEN Scanner

Procedeul general. Produsul vegetal mărunțit în mod corespunzător se umectează timp de 5 minute cu 3 p apă. După aceea se adaugă restul de apă încălzită la fierbere și se menține în baia de apă în fierbere timp de 5 minute. După 30 de minute se filtrează prin vată, completîndu-se la greutatea cerută prin spălarea reziduului cu apă și filtrarea prin același filtru. Soluția extractivă obținută se numește *infuzie.*

Extracția frunzelor de digitală se efectuează fără umectarea frunzelor și încălzirea ulterioară în baia de apă.

Infuzia de digitală se prepară la nevoie, produsul fiind ușor invadat de microorganisme, iar glicozidele sînt descompuse datorită hidrolizei. Mediul alcalin și acid favorizează descompunerile, de aceea nu se asociază cu soluție de acetat de amoniu, spirt de amoniac anisat, bicarbonat de sodiu. Se recomandă de asemenea ca îndulcirea să se facă cu zaharină și nu cu sirop care poate fermenta.

Extracția produselor vegetale care conțin uleiuri volatile se efectuează astfel: produsul vegetal se umectează cu 0,5 p alcool diluat pentru 1 p produs vegetal, se lasă în repaus 5 minute, apoi se adaugă apa în fierbere; după 30 de minute se filtrează prin vată și se completează la cantitatea prescrisă. Excepție fac florile de tei la care se urmărește și extragerea mucilagiilor.

Produsele vegetale care conțin alcaloizi se extrag cu apă, la care se adaugă acid citric, acid tartric sau acid clorhidric în cantitate egală cu conținutul de alcaloizi din produsul respectiv. Excepție face coaja de china care se extrage în prezența a 0,5 p acid clorhidric pentru fiecare parte de drog.

Prin infuzare unele substanțe, cum sînt amidonurile, nu sînt extrase, ceea ce permite să se obțină un lichid limpede.

Decocția

Decocția este operația de extracție în care produsul vegetal se umectează mai întîi cu apă rece apoi se adaugă restul de apă în fierbere și se menține în baia de apă în fierbere, după care soluția extractivă se strecoară fierbinte. Operația se aplică pentru extragerea produselor vegetale cu țesuturi tari (rădăcini, rizomuri, scoarțe sau frunze, coriacee). Astfel de produse compacte necesită pentru dizolvare și extracție, intervenția persistentă a căldurii.

Procedeul general înscris în farmacopee, prezintă variații în funcție de principiile active pe care le conține produsul vegetal ce urmează a fi extras.

Scanned with OKEN Scanner

Procedeul general. Produsul vegetal mărunțit în prealabil, umectat timp de 5 minute cu 3 p apă rece, se tratează cu restul de apă în fierbere și amestecul se menține în baia de apă în fierbere 30 minute. Se filtrează prin vată cînd soluția este încă fierbinte și se completează cu apă la greutatea cerută prin separarea și stoarcerea reziduului. Soluția extractivă obținută se numește *decoct.*

Extracția produselor vegetale care conțin alcaloizi se face cu apă acidulată ca și la infuzii. Excepție face scoarța de china care se extrage în prezență de 0,5 p acid clorhidric diluat pentru fiecare parte de scoarță.

Extracția produselor vegetale care conțin saponine acide greu solubile în apă se face în prezență de 1 p bicarbonat de sodiu pentru 10 p produs vegetal.

O serie de indicații generale sînt valabile pentru toate soluțiile extractive apoase. Produsele destinate preparării acestor forme farmaceutice trebuie să corespundă exigențelor prevăzute de farmacopee. Drogurile trebuie să fie divizate convenabil pentru a se permite o epuizare ușoară.

Produsele vegetale se mărunțesc ținînd seama de structura lor. La prepararea infuziilor produsul este de obicei mărunțit groscior, evitîndu-se pulberile foarte fine care îngreuiază filtrarea.

Completarea soluției extractive la greutatea prescrisă se face prin stoarcerea produsului vegetal sau spălarea acestuia cu apă.

Filtrarea soluțiilor extractive apoase este privită sub două aspecte: momentul cînd se face filtrarea, imediat după preparare sau numai după răcire și materialul filtrant.

În ce privește materialul filtrant, rezultate bune se obțin lucrînd cu strecurători metalice, cu prese mici manuale, sau prin stoarcere prin tifon.

Soluțiile extractive apoase sînt de cele mai multe ori opalescente sau chiar tulburi. Lipsa clarității soluției nu este un inconvenient, filtrarea soluțiilor extractive interesînd nu atît claritatea, ci separarea soluției de produsul extras. Unele substanțe se află dispersate în stare coloidală, alături de substanțe dispersate moleculelor.

Hîrtia de filtru prezintă neajunsul că poate reține unele substanțe datorită dimensiunilor porilor și a fenomenelor de adsorbție. Astfel, la filtrarea unei infuzii de ipeca prin hîrtie de filtru, se pot pierde cca 30% din alcaloizii extrași comparativ cu filtrarea prin vată.

Soluțiile extractive apoase sînt forme farmaceutice cu o tradiție veche în practica farmaceutică. Infuziile și decocturile sînt

Scanned with OKEN Scanner

preparate farmaceutice asemănătoare, deosebirea constînd în aceea că decocturile se obțin prin fierberea drogului vegetal cu apă pe cînd infuziile se obțin prin acțiunea apei la o temperatură mai moderată.

Alegerea procedeului de extracție este legată de natura principiilor activi din planta cu care se lucrează. Este indicat ca drogurile care au țesuturi mai friabile ca frunze, ierburi, sau cele care conțin uleiuri volatile, glicozizi și în general substanțe termolabile să fie extrase prin infuzare. Decocția se aplică în cazul drogurilor care sînt constituite din țesuturi lemnoase sau care conțin alcaloizi, taninuri, saponine sau alte substanțe termolabile.

Factorii care influențează extracția

Factorii care influențează randamentul extracției sînt următorii:

1. Natura drogului și procedeul de extracție folosit;
2. Umiditatea produsului;
3. Gradul de mărunțire;
4. Timpul de extracție;
5. Temperatura de extracție;
6. Starea de imbibare a drogului;
7. Raportul dintre cantitatea de drog și cea de solvent;
8. Reacția mediului.

1. *Natura drogului și procedeul de extracție folosit*

Procedeul de extracție se alege în funcție de randament. Procesul de extracție are loc datorită acțiunii solvenților asupra drogurilor uscate și mărunțite.

Randamentele de extracție merg crescînd de la macerare către infuzare și decocție. Această indicație este însă de ordin general.

Substanțele active aflate în droguri care se descompun mai ușor la încălzire se extrag prin macerare la rece sau prin obținerea unui cap la rece și o ulterioară extracție la cald. Prin aceasta principiile active din plantă care se descompun ușor la căldură se extrag neschimbate.

Cu toate acestea unele substanțe insolubile sau greu solubile în apă rece nu pot fi extrase în acest fel fiind nevoie de o alcalinizare sau acidulare.

Scanned with OKEN Scanner

F.R. VI folosea ca procedee de preparare a soluțiilor extractive apoase metode tradiționale. Astfel, pentru prepararea infuziilor se aduce planta redusă în mici fragmente într-un infuzor sau vas acoperit peste care se toarnă apa fiartă în clocot și se lasă să stea cel puțin 15 minute acoperind vasul.

După aceeași farmacopee decocturile se prepară prin fierberea apei cu planta respectivă, în vase de sticlă, fier smălțuit sau aluminiu. Timpul de fierbere este de 10—15 minute pentru substanțe mucilaginoase, flori și foi și 30—40 minute pentru coji și rădăcini nemucilaginoase. În timpul încălzirii se agită din cînd în cînd. Reziduul se spală cu apă caldă pînă se obține cantitatea de decoct prescris. Cantitatea de apă luată în lucru trebuie să fie mai mare deoarece o parte din apă se elimină prin evaporare.

Aceste procedee deși dau randamente mai scăzute în ce privește conținutul în principii active sînt folosite și astăzi la prepararea ceaiurilor.

2. *Umiditatea produsului*

În general la prepararea soluțiilor extractive se folosesc produse vegetale uscate. Prin uscare și conservare majoritatea produselor vegetale suferă o serie de modificări care pot duce la scăderea conținutului în principii active.

Umiditatea favorizează hidroliza unor principii active și o serie de transformări enzimatice. Reacțiile enzimatice pot fi evitate dacă produsul vegetal se usucă repede la o temperatură mai înaltă. Procesele enzimatice care au loc în timpul conservării duc la inactivarea produselor vegetale cu glicozide (frunze de digitala, bulb de scila, frunze de convalaria).

Alături de reacțiile enzimatice intervin și alte procese fizice, chimice sau fotochimice, care antrenează o serie de modificări.

Produsele vegetale care conțin uleiuri eterice pierd parțial din principiile active prin volatilizare și polimerizare.

Produsele vegetale care conțin vitamine, în special acid ascorbic, pierd aproape în întregime vitaminele la păstrare îndelungată.

3. *Gradul de mărunțire al drogului*

Pentru ca solventul să poată extrage o cantitate cît mai mare de principii active, este necesar ca produsele vegetale să fie mărunțite. Un grad de mărunțire prea avansat este însă nefavorabil deoarece o serie de substanțe ca amidonul, pectina, mucilagiile care constituie material balast, trec direct în solvent și ulterior pot

Scanned with OKEN Scanner

sedimenta. Aşa cum este menţionat şi în farmacopee gradul de mărunţire se alege în funcţie de natura produselor vegetale. Astfel, cele cu ţesuturi tari (scoarţe, rădăcini, seminţe) se pulverizează mai fin decît cele cu ţesuturi friabile (flori, frunze sau ierburi).

La extragerea produselor vegetale cu solvenţi organici anhidri, cînd extracţia nu se face prin difuziune şi osmoză, este avantajos un grad de mărunţire mai avansat pentru a sfărîma majoritatea celulelor.

Particulele mărunţite trebuie să aibă pe cît posibil o mărime apropiată.

Este recomandabil ca mărunţirea produsului vegetal să se efectueze puţin timp înainte de a fi luat în lucru.

4. *Timpul de extracţie*

În general timpul de extracţie pentru soluţiile extractive apoase este destul de limitat deoarece prelungirea timpului de extracţie poate aduce după sine invadarea soluţiei extractive cu microorganisme.

La infuzii şi decocturi timpul prevăzut este calculat din momentul în care amestecul atinge temperatura prevăzută. În timpul de extracţie prevăzut de farmacopei soluţia extractivă are un conţinut corespunzător în principii active.

5. *Temperatura de extracţie*

Paralel cu respectarea condiţiilor de timp trebuie să se ţină seama şi de respectarea temperaturii indicate, a duratei de încălzire şi a timpului de răcire al soluţiilor, aşa cum s-a menţionat la fiecare procedeu în parte.

6. *Starea de îmbibare a drogului*

Dizolvarea substanţelor conţinute în celule este favorizată de îmbibarea şi umflarea drogului. Pereţii celulari uscaţi care conţin celuloză, hemiceluloză, pectină, albumine, absoarbe apă. Apa este un solvent care permite umflarea celulelor. Alcoolul realizează acest lucru în măsură redusă.

Imbibarea produsului vegetal cu o mică cantitate de apă favorizează osmoza şi de aceea în cazul infuziilor şi decocturilor se recomandă umectarea prealabilă a drogului cu cantităţi mici de apă.

Produsul vegetal în contact cu vehiculul extractiv, permite trecerea în soluţie a unor substanţe aflate în celule. Astfel, o parte a conţinutului celular trece din starea de gel în starea de sol şi

Scanned with OKEN Scanner

îmbogățesc soluția extractivă. În același timp membrana celulară devine permeabilă pentru solvent. Solventul trece în celulă mai repede decît iese soluția principiilor active din celulă.

Difuziunea soluției încărcată cu constituenți solubili prin peretele celular este un proces lent care se oprește în momentul în care concentrația soluției care îmbibă drogul și concentrația soluției extractive a ajuns la echilibru.

7. *Raportul dintre cantitatea de drog și solvent*

În general, soluțiile extractive preparate cu cantități de drog recomandate de farmacopee duc la soluții apoase cu concentrație optimă. Aceste soluții sînt aproape saturate. Dacă se mărește cantitatea de produs vegetal, conținutul în substanțe extrase nu crește în mod proporțional, ci în cantități mult mai mici.

Raportul dintre cantitatea de produs de extras și vehicul se poate stabili de la caz la caz ținînd seama de limita de solubilitate a principiilor active.

Dacă se mărește cantitatea de solvent se obțin soluții extractive care conțin procente mai mari de materii balast. La prepararea infuziilor și decocturilor se recomandă să se ia un anumit exces de apă pentru a compensa pierderile datorită îmbibării drogului sau evaporării în timpul încălzirii. Acest exces poate fi determinat experimental și depinde de natura și cantitatea produsului vegetal și de modul de încălzire. Astfel, florile și ierburile reține pînă la de două ori cantitatea lor de apă, pe cînd rădăcinile și cojile reține o cantitate mai mică.

Vasul în care se face încălzirea trebuie să fie acoperit. Pierderi mai mari de apă prin evaporare se petrec la încălzirea pe foc direct în vase neacoperite.

8. *Reacția mediului*

Scanned with OKEN Scanner

formă de săruri sau combinații cu taninurile mai greu solubile, la tratare cu acizi, trec în săruri solubile.

Produsele vegetale care conțin saponine, rădăcina de senega, primula etc., se extrag în mediu alcalin cu ajutorul bicarbonatului de sodiu 1 g pentru 10 g drog. Aceasta este valabil pentru drogurile care conțin saponine acide. În cazul soluției extractive de gipsofila prezența bicarbonatului de sodiu poate duce la randamente mai scăzute.

Aparatura folosită la prepararea soluțiilor extractive apoase

Aparatura folosită la obținerea soluțiilor extractive apoase este destul de diferită.

Macerarea se efectuează în vase bine astupate de sticlă sau de porțelan cu deschiderea largă pentru a putea fi introdus și scos produsul vegetal. Acestea nu se umplu complet pentru a permite agitarea amestecului. Operația de infuzare și decocție trebuie să fie făcută în vase care să nu influențeze compoziția soluției extractive și rezistente la temperatură. Farmacopeea prevede pentru realizarea infuziilor folosirea unui pahar tip Berzelius din sticlă termorezistentă care avînd pereții suficient de subțiri, asigură o rapidă ridicare a temperaturii amestecului de produs vegetal și apă din interior. Se pot folosi de asemenea infuzoarele de porțelan, vase cilindrice cu pereții groși care asigură o răcire lentă a soluției extractive.

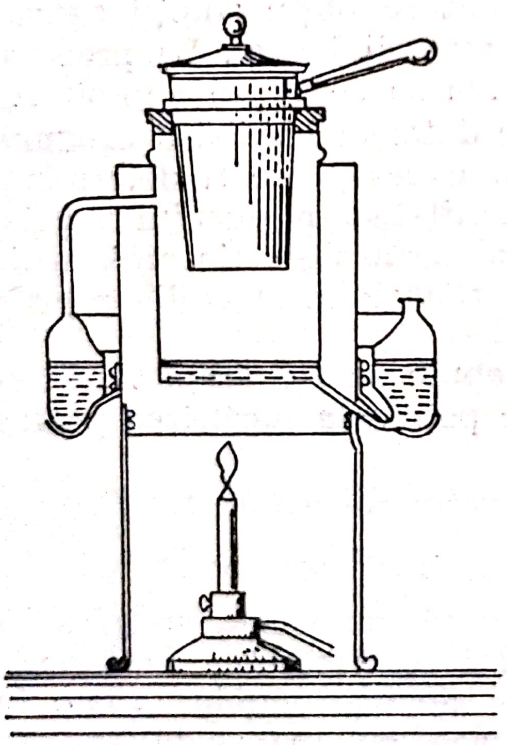


Fig. 43. — Infuzor.

S-a propus și un aparat mai perfecționat, cum este cel prezentat în figura 43.

Acesta constă dintr-o baie de apă sub formă de inel care se află în legătură printr-un tub cu cazanul de încălzire. Vasul de infuzare este introdus prin partea de deasupra. În timpul funcționării se umple rezervorul cu apă distilată pînă cînd oglinda apei din cazanul exterior a ajuns la același nivel cu cea din cazanul

Scanned with OKEN Scanner

interior. Prin încălzire aburii scaldă vasul în care se face infuzarea asigurînd o temperatură uniformă. Timpul de încălzire este de cca 8 minute. Încălzirea se face cu ajutorul curentului electric.

Utilizarea recipientelor de fier este contraindicată, mai ales pentru infuziile, decocturile și maceratele care conțin tanin cînd se obțin soluții colorate, albastru, brun sau verde. De asemenea, nu se recomandă recipientele de aluminiu care pot fi atacate de substanțele acide.

Pentru strecurarea soluțiilor extractive apoase se folosesc strecurători metalice sau tifon. Stoarcerea reziduului, cînd este cazul, se poate efectua direct în tifonul care a servit la strecurare sau în prese manuale.

Concentrate pentru infuzii și decocturi

Prin concentrate pentru infuzii și decocturi se înțeleg extracte uscate sau fluide obținute prin diferite metode care servesc la prepararea infuziilor și decocturilor prin simpla dizolvare sau diluare cu apă. Se presupune că soluțiile extractive preparate din concentrate corespund întrutotul conținutului de substanță activă, preparatelor obținute prin metoda obișnuită. Dacă această condiție este îndeplinită, prepararea infuziilor și decocturilor din concentrate este mai simplă și mai economică. Unele farmacopei, printre care și ediția a VII-a a farmacopeei române, menționează o serie de concentrate. Prepararea concentratelor se face prin diferite procedee: digestie, macerare, percolare, folosind ca mijloc de extracție apa, sau alcoolul diluat.

F.R. VII folosește ca metodă de preparare a concentratelor extragerea principiilor active din drog prin macerare cu apă după care lichidul extractiv se evaporă sub presiunea redusă la 50—70° pînă la obținerea unui extract moale care se întinde pe plăci de porțelan sau de sticlă și se usucă mai departe la etuvă sub presiune redusă la aceeași temperatură.

Folosirea concentratelor este limitată după unii autori deoarece în timpul preparării, prin concentrarea soluțiilor, echilibrul de substanțe extrase rămase în soluție este modificat în comparație cu soluțiile extractive diluate. De asemenea, o serie de factori care intervin în procesul de extracție ca acidularea, folosirea de alți solvenți, în afară de apă, concentrarea soluției, pot modifica compoziția calitativă și cantitativă a substanțelor extrase. Astfel, decoctul de china obținut din concentrat este mult mai sărac în tanin, componenta activă căreia i se datorește în cea mai mare

Scanned with OKEN Scanner

măsură acțiunea tonică-stomahică a decoctului de china. Aceste preparate se folosesc deci numai dacă acțiunea lor terapeutică este în mod cert asemănătoare cu a soluțiilor extractive preparate prin metodele obișnuite.

Concentratele se păstrează în borcane bine închise și la loc uscat.

Conservarea

Conservarea soluțiilor extractive apoase este în general dificilă datorită amidonului și substanțelor albuminoide prezente care constituie un mediu prielnic pentru dezvoltarea a numeroase ciuperci și bacterii. Pentru a se prelungi durata de conservare majoritatea farmacopeelor recomandă utilizarea de agenți conservanți în special nipagin și nipasol. Se recomandă în acest scop mai ales nipaginul 0,1%—0,15%, adăugat soluției extractive la cald sau dizolvat în puțin alcool.

Soluțiile extractive apoase se prepară la nevoie în cantitatea necesară pentru cel mult 3 zile în care timp produsul trebuie păstrat la răcitor.

Infuziile și decocturile se folosesc în general asociate cu alte substanțe active, avînd un domeniu de indicații terapeutice foarte variat. Administrarea lor se face de către bolnav cu lingura sau lingurița. Substanțele prescrise în infuzii sau decocturi (săruri, extracte, tincturi, siropuri etc.) se adaugă în soluție extractivă filtrată. Eliberarea infuziilor și decocturilor se face în sticle cu etichetă care conține modul de întrebuințare.

SPECII

Speciile *(species)* sau ceaiurile sînt amestecuri de plante sau părți de plante uscate, mărunțite potrivit, cu sau fără adaos de alte substanțe medicamentoase și care servesc la prepararea soluțiilor extractive apoase (infuzii și decocturi).

După acțiunea terapeutică speciile pot fi clasificate în funcție de efectul terapeutic pe care îl au în: specii astringente, diuretice, pectorale, antihemoroidale, expectorante, colagoge etc.

Produsele vegetale care intră în compoziția speciilor trebuie să fie curățite de pulberea ce le acoperă și tăiate sau mărunțite, la gradul de diviziune prescris. Cînd nu există o indicație precisă asupra gradului de mărunțire, atunci florile se întrebuințează întregi,

Scanned with OKEN Scanner

frunzele și ierburile mărunțite să treacă prin sita I, cojile, rădăcinile și rizomii prin sita I sau II, iar fructele și semințele prin sita III. Ele vor fi cernute prin sita IV pentru a se îndepărta pulberea aderentă.

În farmacie se găsesc produse vegetale întregi *(in toto)* sau mărunțite *(concissa)*.

Mărunțirea plantelor se realizează prin sfărîmare, tăiere sau mai rar prin radere. Sfărîmarea se exercită asupra drogurilor mai dure (lemne, rădăcini, rizomi) și se poate realiza în mojare. Tăierea servește la mărunțirea vegetalelor care au o structură moale sau elastică (frunze, rădăcini etc.). În mic tăierea se execută cu foarfeci sau cuțite. Amestecarea se face căutînd ca fragmentele să fie cît mai uniform repartizate, operație care se poate face manual.

În specii se pot încorpora substanțe chimice sub formă de pulberi sau uleiuri esențiale. Încorporarea pulberilor de substanțe chimice se poate face prin mai multe procedee. Pulberile de substanțe chimice se pot amesteca direct cu drogurile vegetale pînă ce produsul este omogen. Această preparare are dezavantajul că, în timpul manipulării și conservării, sărurile se stratifică depunîndu-se.

O altă metodă este de a umecta drogurile vegetale cu o soluție în apă sau alcool a sărurilor respective, după care amestecul se usucă la 40° pînă la îndepărtarea solventului. De obicei se pretează pentru a fi umectate frunzele, deoarece sînt poroase și se îmbibă mai ușor. După uscare amestecul nu se mai trece prin sită. Substanțele chimice pot fi aduse și prin umectarea drogurilor cu apă, alcool, soluție de gelatină 1—2% sau de zahăr, după care se adaugă în mici porțiuni substanțele respective și se amestecă. Procedeul se aplică în cazul unor componente insolubile.

Speciile nu sînt o formă medicamentoasă finită, ci servesc la prepararea infuziilor, decocturilor și uneori a cataplasmelor.

Cea mai cunoscută formulă este amestecul denumit specii pectorale *(Species pectorales)* cu formula: flori de malvă 2 g, flori de verbasc 2 g, fructe de anason 2 g, rădăcina de alteea 15 g (F.R. IX), rădăcina de licviriție 15 g, frunze de alteea 64 g.

Se folosește în decocturi 6—10% ca expectorant în bronșite acute și cronice.

Conservarea speciilor se face în cutii de lemn sau de tablă, ferite de umezeală, lumină și insecte. Speciile trebuie să se prepare în cantități mici și să nu se păstreze mai mult de un an.

O gamă deosebit de variată de specii este pusă la dispoziția consumatorilor de întreprinderea „Plafar".

Scanned with OKEN Scanner

Ţigarete medicinale

Ţigaretele medicinale sînt preparate farmaceutice obţinute din droguri vegetale uscate şi divizate, singure sau asociate cu diferite săruri. Sărurile adăugate au un efect terapeutic sau uşurează arderea. Ţigările medicamentoase sînt fumate, fumul inhalat avînd o anumită acţiune terapeutică. Cele mai obişnuite ţigări sînt cele antiasmatice preparate dintr-un amestec de foi de beladonă, stramoniu, hiosciam, la care se adaugă nitrat de sodiu pentru a uşura arderea.

Prepararea se face cu droguri uscate, curăţite de nervuri şi tăiate potrivit. Acestea se umectează cu soluţie de nitrat de sodiu şi se usucă la cca 40°. Astfel, se obţine specia antiasmatică care se rulează în foiţe de hîrtie sub forma de ţigarete.

Preparatul cel mai cunoscut este denumit Ţigări antiasmatice, un amestec de frunze de stramoniu 1,5 g, frunze de beladonă 0,50 g, frunze de salvie 0,20 g, frunze de farfara 0,50 g, flori de melilot 0,20 g, flori de levănţică 0,20 g, azotat de potasiu 0,10 g. Se folosesc în crize de astm.

Deoarece ţigaretele conţin de obicei principii active toxice, eliberarea lor trebuie să se facă numai pe bază de prescripţie medicală.

SOLUŢII EXTRACTIVE ALCOOLICE

Tincturi şi extracte

Tincturile şi extractele sînt forme farmaceutice la care modul de preparare cît şi factorii care influenţează extracţia sînt practic identici. La prepararea extractelor se adaugă operaţia de concentrare, pînă la un anumit grad al soluţiilor extractive.

Tincturi

Tincturile *(tincturae)* sînt preparate farmaceutice lichide obţinute prin extracţia produselor vegetale cu o cantitate de 10 ori mai mare de solvent, pentru tincturile preparate din produse vegetale care conţin substanţe foarte active şi de 5 ori mai mare pentru tincturile preparate din celelalte produse. Tincturile cu stabilitate redusă se prepară prin dizolvarea extractelor uscate corespunzătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Nu pot fi considerate tincturi soluțiile alcoolice obținute prin dizolvarea unor substanțe chimice în alcool, cum ar fi soluția alcoolică de iod iodurat denumită impropriu tinctură de iod.

Clasificarea tincturilor se poate face după criterii diferite.

După natura dizolvantului folosit tincturile pot fi alcoolice, hidroalcoolice, acetonice, eteroalcoolice, vinoase etc. La acești dizolvanți se adaugă uneori acizi sau glicerină. După compoziție, tincturile pot fi simple sau compuse, după cum se prepară dintr-un singur drog sau din mai multe droguri.

La prepararea tincturilor trebuie să se țină seama de toți factorii care influențează extracția, în scopul de a obține un randament optim în principii active, o extracție selectivă care să înlăture pe cît posibil substanțele balast, pentru ca produsul obținut să se conserve bine în timp.

Umiditatea drogurilor uscate poate să varieze între 3—20%. În mod obișnuit drogurile folosite la prepararea tincturilor în farmacie, deși uscate, mai conțin un procent de umiditate important. De aci rezultă că tincturile, deși preparate corect, pot să rezulte mai diluate din cauza umidității conținute de unele droguri. Se recomandă să se determine pe o cantitate mică de droguri umiditatea. Cînd umiditatea este prea mare, se ia o cantitate de drog în plus sau se folosește alcool mai concentrat.

Farmacopeea prevede pentru fiecare tinctură în parte gradul de mărunțire al drogului. La prepararea tincturilor prin macerare variațiile care survin cînd se folosește drogul pulverizat sau în fragmente, sînt practic neglijabile. La prepararea tincturilor prin macerare este chiar de preferat ca să se folosească drogul în fragmente, deoarece se extrag cantități mici de substanțe balast, și conservarea tincturilor este mai bună.

La prepararea tincturilor prin percolare, folosirea de pulberi împiedică o extracție bună, din cauză că drogul pulverizat se aglomerează și nu mai permite o circulație bună a lichidului extractiv.

Farmacopeea prevede că pentru substanțele puternic active raportul dintre produs și lichidul extractiv este de 1 : 10 în greutate și de 1 : 5 pentru tincturile preparate din celelalte produse. Ca lichid extractiv se folosește alcool de diferite concentrații uneori cu adaos de acizi sau eter. Concentrația alcoolului la prepararea tincturilor și extractelor variază cu natura substanțelor. Astfel, alcoolul concentrat dizolvă mai bine rezine, balsamuri, esențe, iar alcoolul diluat dizolvă saponine, gumi-rezine.

Prepararea tincturilor după farmacopee se efectuează prin macerare, macerare repetată sau percolare cu solventul prevăzut. În

Scanned with OKEN Scanner

cazuri speciale se pot folosi și alți solvenți indicați în monografiile respective.

Macerarea. Produsul vegetal mărunțit la gradul indicat în monografie și lichidul extractiv se introduc într-un vas care se închide bine și se lasă 10 zile la temperatura camerei, agitînd de 3—4 ori pe zi. Soluția extractivă se decantează și reziduul se presează. Pe o probă filtrată se determină principiile active și dacă este necesar se ajustează concentrația prescrisă cu același lichid. Tinctura se păstrează la rece cel puțin 6 zile, apoi se filtrează.

Filtrarea se face prin vată sau tifon, fără presarea reziduului.

Extracția prin macerare este înceată și incompletă, deoarece prin contactul dintre produsul vegetal și solvent se stabilește la un moment dat un echilibru între concentrația substanțelor aflate în produsul de extras și cea a soluției extractive. De aceea, agitarea este absolut necesară.

Macerarea se aplică dacă prin extracție la cald trec în soluție substanțe inerte ca mucilagii și amidon. Are loc în acest caz o extracție selectivă în care se urmărește separarea principiilor active solubile la rece, de componente solubile la cald fără însemnătate terapeutică.

Așa-numita macerare simplă descrisă mai înainte este o metodă de extracție în care contactul între drog și solvent este unic. Pentru a se mări randamentul s-a recurs la o serie de modificări ale metodei de bază.

Macerarea dublă este metoda prin care produsul extras este amestecat mai întîi cu 1/2—2/3 din cantitatea de solvent și după un anumit timp lichidul se separă, iar reziduul se stoarce. Reziduul se pune apoi în contact cu restul de vehicul și se obține o nouă cantitate de soluție extractivă. Cele două lichide extractive se reunesc și eventual se filtrează după un repaus de 24 ore. Această metodă asigură o extracție mai completă.

Macerarea repetată este o metodă prevăzută de farmacopee. Produsul vegetal mărunțit se tratează succesiv cu porțiuni din volumul total de lichid extractiv, menținîndu-se în vas închis timpul prevăzut. Soluția se separă, produsul vegetal se presează și se tratează cu porțiunea următoare de lichid. Porțiunile de soluție extractivă se amestecă. În continuare se procedează ca la macerarea simplă.

La prepararea tincturilor prin macerare se prevede ca drogul în cantitatea prescrisă să se extragă cu o cantitate de lichid egală cu cantitatea de tinctură care trebuie să rezulte, după care se completează cu același solvent la cantitatea prescrisă.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate bune se obţin dacă se ia de la început o cantitate de dizolvant în plus pentru a compensa pierderile. De obicei se ia o cantitate egală cu cantitatea de drog luată în lucru.

Percolare. Produsul vegetal mărunţit se umectează cu 0,5 părţi lichid extractiv, se amestecă şi se lasă 3 ore în vas închis. Se trece apoi prin sita nr. II, se introduce în percolator presînd uşor, se adaugă lichid extractiv puţin cîte puţin, pînă cînd acesta începe să curgă prin robinetul inferior deschis, iar deasupra amestecului se mai află un strat de lichid. Se închide robinetul şi după 24 ore se începe percolarea. Viteza de percolare trebuie să fie astfel reglată încît în 24 ore să se obţină 1,5 părţi soluţie extractivă pentru fiecare parte de produs luată în lucru. În tot timpul extracţiei produsul trebuie să fie acoperit cu lichid extractiv. Se percolează cantitatea prevăzută în monografia respectivă. Pe o probă se determină principiile active şi dacă este necesar, se diluează cu lichidul extractiv la concentraţia prescrisă. Tinctura se păstrează la rece cel puţin 6 zile apoi se filtrează.

Drogurile care conţin lipide, substanţe balast ce influenţează atît aspectul cît şi conservarea, se degresează în prealabil cu benzină sau eter de petrol.

În ceea ce priveşte gradul de fineţe a drogurilor acesta este indicat la monografiile respective.

Se impune un grad de mărunţire mai avansat la drogurile care se lasă mai greu udate de dizolvant sau cînd se foloseşte ca dizolvant alcoolul concentrat sau eterul. Cînd drogurile conţin amidon, pectine, mucilagii, gume sau acid, extracţia se face cu alcool mai diluat şi se lucrează cu un produs vegetal în particule mai mari.

Pentru a favoriza procesul de extracţie, drogul se supune umectării. Apa şi alcoolul de diferite concentraţii îmbibă pereţii celulari şi protoplasma ceea ce favorizează procesele de difuziune cînd substanţele cristaloide trec în solvent. Umectarea se realizează înainte de introducerea drogului în percolator.

Dacă îmbibarea se face direct în percolator, prin mărirea volumului, drogul se umflă şi astfel va fi îngreuiată acţiunea lichidului extractiv.

Introducerea produsului vegetal în percolator se face în cantităţi mici presînd uşor, evitînd comprimarea puternică a materialului, cînd scurgerea solventului este stînjenită. Materialul nu trebuie să fie nici prea afînat deoarece în masa de drog se pot forma canale prin care solventul trece fără a extrage principiile active.

Farmacopeea nu prevede un percolator tip.

În F.R. VI era prevăzut un percolator cu o formă intermediară de trunchi de con cu dimensiuni standardizate.

Scanned with OKEN Scanner

Un astfel de percolator de 2 litri capacitate, în care se pot percola 500 g substanță are următoarele dimensiuni: 35 cm înălțimea trunchiului de con, 10 cm diametrul bazei superioare, 6,5 cm diametrul bazei inferioare, 5 cm lungimea tubului de scurgere, 1 cm diametrul tubului de scurgere (fig. 44).

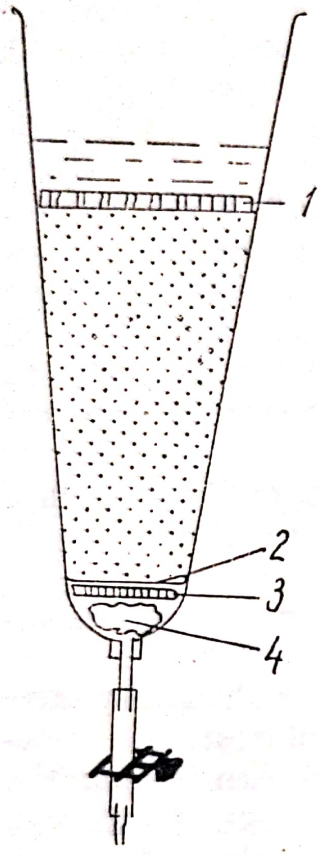


Fig. 44. — Percolator:
1), 3) — discuri perforate; 2) — hîrtie de filtru; 4) — tampon de vată.

În procesul de percolare pe lîngă osmoză și gradul de pulverizare întîlnit la macerare, un rol important îl joacă o serie de factori cum sînt: gravitatea, vîscozitatea, adeziunea, capilaritatea, tensiunea superficială.

La percolare presiunea hidrostatică a solventului împreună cu presiunea atmosferică produc o înlocuire descendentă a solventului în ritmul necesar.

Adeziunea determină umectarea suprafeței particulelor. Dacă tensiunea superficială a lichidului este apreciabilă pătrunderea în materialul de extras este destul de mare.

Capilaritatea sau forța care determină ca lichidele să se ridice în tuburile capilare în sens invers gravitației permite lichidului să pătrundă în interstițiile produsului.

Vîscozitatea mai mare a lichidului constituie un neajuns pentru extracție.

Percolarea duce, față de macerare, la un randament superior de extracție. La percolare, primele porțiuni de lichid extractiv sînt mult mai concentrate, ceea ce prezintă un avantaj la prepararea extractelor fluide, unde se urmărește obținerea unui lichid extractiv concentrat. Aceasta face ca primele porțiuni de percolat să nu mai fie supuse unei concentrări ulterioare.

Cînd se folosește o altă metodă de extracție, produsele obținute trebuie să corespundă condițiilor de calitate cerute de farmacopee.

Temperatura la care se face extracția este cea normală (în jur de 15—20°). Dacă extracția s-a făcut la o temperatură superioară, în timpul conservării tincturii pot apare precipitate datorită diferenței de solubilitate a principiilor active. Astfel de precipitări pot apărea și la diferențe mai mici de temperatură. De aceea este recomandabil ca după preparare, tincturile să se păstreze cîteva zile la o temperatură ceva mai scăzută (10—12°), după care se filtrează. Farmacopeea precizează că păstrarea la rece să se facă timp de cel puțin 6 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Tincturile sînt lichide limpezi, colorate, avînd mirosul și gustul specific produsului vegetal din care provin și al solventului. La amestecare cu apă unele tincturi devin opalescente sau se tulbură. Prin păstrare, tincturile pot forma sedimente; în acest caz se folosește lichidul decantat.

Conservarea tincturilor. În flacoane brune de capacitate mică, bine închise, cele peste 250 g se păstrează la loc răcoros.

În timpul păstrării, tincturile pot să sufere modificări în ceea ce privește aspectul lor (culoarea, claritatea) cît și în ce privește conținutul în principii active prin inactivări sau precipitări.

Schimbarea culorii se datorește în general unor procese fotochimice sau chimice. Astfel, tinctura de valeriană care la preparare are o culoare galben-aurie, devine galben-brună, tinctura de digitală din verde-închis, verde-brună etc. Culoarea în sine nu poate, în general, să servească pentru a se trage concluzia asupra calității tincturilor. Modificarea culorii poate fi urmarea unor reacții de oxidare-reducere.

La păstrare mai îndelungată, în tincturi se formează sedimente, datorită substanțelor care la preparare au fost solubilizate în stare coloidală și care în timp precipită. Depozitele pot fi formate din silicați, săruri de calciu sau de potasiu greu solubile, amidon, gume sau rezine. Uneori aceste precipitări antrenează și precipitarea unor principii active. Din acest motiv tincturile nu trebuie separate de sedimentul lor prin filtrare ci, după caz, sedimentul trebuie redizolvat.

Tincturile se inactivează după un timp mai îndelungat chiar dacă sînt păstrate în sticle bine închise și la loc răcoros. De aceea ele trebuie preparate în cantități mici, astfel încît să se acopere consumul pe un an. Se păstrează în sticle colorate, bine închise. Cantitățile de rezervă se păstrează la răcoare.

Tincturile au o conservare limitată; ele se păstrează 2 ani, după care se controlează și dacă sînt corespunzătoare se mai pot folosi încă 1 an. Tincturile la care durata de valabilitate este de 1 an se controlează și dacă la data expirării sînt corespunzătoare se mai pot folosi încă 6 luni.

Unele tincturi se verifică anual (beladona, digitala).

În tabelul VIII sînt menționate formula, conținutul, utilizările, caracteristicile și modul de păstrare al tincturilor care se folosesc în practica farmaceutică actuală.

Scanned with OKEN Scanner

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Tinctură de absint	Alcool diluat 20 g, pînă la 100 g	Excitant reflex al secreției gastrice, este indicat în anemii, convalescență	
Tinctură de aconit F.R. IX	Pulbere de aconit 10 g. Acid clorhidric diluat *q.s.*, Alcool diluat pînă la 100 g	Acțiune specifică asupra terminațiilor nervoase senzitive, indicat sub formă de amestecuri în laringite, gripă, bronșite, tusă convulsivă.	Lichid limpede, galben-brun, cu gust amar și înțepător (toxic). *Separandum*
Tinctură anticolerină F.R. IX	Tinctură de opiu 17 g, Tinctură de crocus 17 g, Tinctură de reum 17 g, Ulei de cinamom 1 g, Acid clorhidric diluat 1 g, Ulei de menta 5 g, Alcool pînă la 100 g	Constipant (datorită tincturii de opiu) și spasmolitic prin uleiul de mentă, este ușor analgezic și antiseptic. Indicat în diaree, crampe intestinale	Lichid limpede, roșu-brun aromatic și gust amar arzător. *Separandum*
Tinctura de arnică F.R.VII	Flori de arnică 10 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Antiinflamator în contact cu tegumentele intacte	Lichid galben-brun, cu miros caracteristic și gust amar
Tinctură de coji de portocale	Coji de portocale 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Excitosecretor gastric, activează motilitatea gastrointestinală	Lichid galben-brun, cu miros caracteristic și gust slab aromat
Tinctură de balsam de Tolu F.R. IX	Balsam de Tolu 20 g, Alcool pînă la 100 g	Expectorant și antiseptic al căilor respiratorii, indicat în traheobronșite acute și cronice, astm bronșic	Lichid limpede, roșu-brun, cu miros aromatic și reacție acidă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Tinctură de beladonă F.R. IX	Frunze de beladona 10 g, Acid clorhidric diluat *q.s.*, Alcool diluat pînă la 100 g, 0,03 g% alcaloizi totali din beladonă exprimați în hiosciamină	Sedativ antispastic, indicat în spasme ale musculaturii netede intestinale, diskinezii biliare, colite	Lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic cu gust amar și reacție acidă *Separandum*
Tinctură de benzoe F.R. VI	Benzoe 20 g, Alcool pînă la 100 g	Excitant balsamic, expectorant topic, protector și cicatrizant, indicat pentru uz extern în preparate cosmetice, unguente ape de gură	Lichid limpede, roșu-brun, cu miros aromatic
Tinctură de cantaride F.R. VI	Cantaride 100 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Rubefiant; prin contact prelungit produce vezicație; indicat extern; diluată cu alcool 1 : 10 este indicată în peladă	Lichid galben-verzui cu miros de cantaridă și cu gust arzător. *Separandum*
Tinctură de capsici F.R. VII	Fructe de capsic 100 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Rubefiant; în doze mici este eupeptic, iritant al mucoaselor. Indicat ca revulsiv în dureri reumatismale, nevralgii și degerături	Lichid de culoare brun-roșcată, cu gust iute. Amestecat cu un volum egal de apă se tulbură
Tinctură de China F.R. IX	Coajă de China 20 g, Acid formic *q.s.*, Alcool diluat pînă la 100 g, 1% alcaloizi totali exprimați în chinină și cinconină	Stimulant al apetitului prin creșterea reflexă a secreției gastroduodenale. Indicat la convalescenți, tuberculoși	Lichid limpede, roșu-brun, gust amar. Conținutul în alcaloizi se verifică anual

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Tinctură de scorțișoară	Coajă de scorțișoară 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Stimulent și ușor carminativ. Se întrebuințează mai ales pentru corectarea gustului poțiunilor	Lichid roșu-brun, cu miros și gust de scorțișoară
Tinctură de cola F.R. IX	Semințe de cola 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Stimulator al sistemului nervos central, indicat în boli infecțioase, stări de oboseală, stări depresive	Lichid limpede brun-roșietic, cu gust amar și astringent, miros caracteristic
Tinctură de crateg F.R. VII	Flori de crateg 20 g, Alcool 60^{c} pînă la 100 g	Vasodilatator coronarian, sedativ al sistemului nervos și ușor hipotensor, indicat în tulburări funcționale și nevroase	Lichid limpede, galben-brun, cu gust amar. Amestecat cu un volum egal de apă se tulbură
Tinctură de digitala F.R. IX	Frunze de digitala 10 g, Alcool diluat pînă la 100 g. Activitatea cardiotoxică 1 U.I./g	Cardiotonic datorită glicozidelor din grupa A, indicat în insuficiență cardiacă	Lichid limpede, verde-brun, cu gust amar. Activitatea cardiotoxică se verifică după 1 an de la preparare. *Separandum*
Tinctură de eucalipt F.R. IX	Frunze de eucalipt 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Antiseptic respirator și dezodorizant în bronșita cronică, în rinofaringite uscate, sinuzite congestive	Lichid limpede, brun sau verde-brun, cu gust amar și miros caracteristic
Tinctură de gențiană F.R. IX	Rădăcină de gențiana 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Stomahic și tonic amar, indicat în convalescență	Lichid limpede, galben pînă la roșu-brun, cu gust amar și cu miros caracteristic

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Tinctură de hiosciam	Frunzele de hiosciam 10 g Alcool diluat pînă la 100 g	Sedativ slab al sistemului nervos central, se administrează în parkinsonism și în astmul bronșic	Lichid brun-verzui cu miros și cu gust amar. *Separandum*
Tinctură de ipeca F.R. IX	Rădăcină de ipeca 10 g, Acid clorhidric diluat *q.s.*, Alcool diluat pînă la 100 g 0,2 % alcaloizi totali de ipeca exprimați în emetină	Expectorant în bronșite, bronhopneumonii (se administrează în doze fracționate pentru a evita acțiunea vomitivă)	Lichid limpede, galben-brun, cu gust amar. Conținutul în alcaloizi se verifică după 1 an de la preparare. *Separandum*
Tinctură de jaborand	Frunze de jaborand 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Are acțiune locală, indicat la tratamentul alopeciilor necicatriceale — în loțiuni și unguente	
Tinctură de lobelia F.R. VI	Iarbă de lobelia 10 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Analeptic respirator, indicat în spasme ale bronhiilor (astm bronșic), emfizem pulmonar, tuse convulsivă, bronșite	Lichid galben, cu gust amar și iute, care prin diluare cu un volum egal de apă se tulbură
Tinctură de mentă F.R. VII	Frunze de mentă 5 g, Ulei de mentă 5 g, Alcool pînă la 100 g	Antispastic și colagog, antiseptic slab bucal și intestinal, indicat în diskinezie biliară, greață provocată de sarcină	Lichid limpede, de culoare verde, cu miros și gust de mentă. Amestecat cu 3 volume de apă se tulbură

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Tinctură de opiu F.R. IX	Extract uscat de opiu 5 g, Alcool diluat pînă la 100 g 1% morfină anhidră	Constipant, antispastic, ușor analgezic, indicat în gastroenterite acute	Lichid limpede, brun-închis, cu gust amar și miros caracteristic; se amestecă cu apa dînd soluții opalescente. *Venenum*
Tinctură de opiu compusă F.R. VIII	Extract uscat de opiu 5 g, tinctură de crocus 30 g, Ulei de școrțișoară 1 g, Ulei de cuișoare 1 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Acțiune constipantă, antiseptică, ușor analgezică, indicată în gastroenterite acute	Lichid limpede cu miros aromatic, amar. *Venenum*
Tinctură de primula F.R. VII	Rădăcină de primula 10 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Expectorant	Lichid limpede, de culoare brun-roșcată, cu gust amar și miros caracteristic. Agitat cu 5 volume de apă formează o spumă abundentă și persistentă
Tinctură de ratania	Rădăcină de ratania 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g 2 g% taninuri	Astringent și antidiaretic, indicat în diaree cronică	Lichid roșu-brun închis, fără miros și cu gust astringent. Precipită prin diluare cu apă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Tinctură de revent F.R. IX	Rizom de revent 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g 0,3% oximetilantrachinone totale exprimate în 1,8-dihidroxiantrachinonă	Laxativ în doze mici și purgativ în doze mari	Lichid limpede, brun-roșietic, cu gust amar și miros caracteristic
Tinctură de saponaria F.R. IX	Rădăcină de saponaria 20 g, Alcool 60^{c} pînă la 100 g	Expectorant	Lichid limpede, galben pînă la slab brun, cu gust amărui
Tinctură de nucă vomică F.R. IX	Extract uscat de nucă vomică 1,7 g, Alcool diluat pînă la 100 g 0,25 g% alcaloizi totali exprimați în stricnină și brucină	Tonic nervos	Lichid limpede, galben-brun, cu gust amar (toxic). Conținutul în alcaloizi se verifică după 1 an de la preparare. *Separandum*
Tinctură de valeriană F.R.IX	Rădăcină de valeriană 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Ușor sedativ al sistemului nervos central, antiseptic, indicat în nevroze și insomnii, strări spastice	Lichid limpede, roșu-brun, cu miros caracteristic și reacție slab acidă
Tinctură eterată de valeriană	Rădăcină de valeriană 20 g, Alcool diluat pînă la 100 g	Sedativ în nevroze și insomnii, antispastic	Lichid limpede, galben-brun, cu miros de valeriană și eter

Scanned with OKEN Scanner

Extracte

Extractele *(extracta)* sînt preparate farmaceutice rezultate prin concentrarea soluţiilor extractive pînă la titrul sau consistenţa indicată.

Extractele se pot clasifica în funcţie de consistenţa lor în:

— extracte fluide sau lichide *(extracta fluida)* care conţin 20—30% substanţe extrase: 1 ml extract corespunde la 1 g de plantă;

— *extracte moi sau semilichide (extracta moles)* de consistenţă vîscoasă şi avînd cel mult 20% umiditate;

— *extracte uscate (extracta sicca),* sînt pulverizabile şi conţin cel mult 5% umiditate.

Împărţirea extractelor se poate face şi după vehiculul care a servit la prepararea extractelor alcoolice, apoase, eterice, hidroalcoolice etc., sau după operaţia principală care a servit la prepararea lor (extracte obţinute prin macerare, percolare etc.).

Prepararea extractelor presupune două operaţii principale:

1. Extracţia principiilor active cu un dizolvant potrivit;
2. Concentrarea soluţiei obţinute.

Operaţia de extracţie se face prin macerare repetată, la rece sau la cald, sau prin percolare. Extragerea poate fi făcută cu apă, apă cloroformată, apă acidulată, alcool de diferite concentraţii, eter şi este condiţionată de aceiaşi factori ca la prepararea tincturilor.

Preparare. În general metoda de macerare şi cea de percolare se aplică în acelaşi mod ca la prepararea tincturilor menţionată mai înainte.

La prepararea extractelor fluide prin percolare se culege separat o primă fracţiune de 80 p. lichid. Percolatele ulterioare se concentrează sub presiune redusă la o temperatură care să nu depăşească 50° pînă la îndepărtarea dizolvantului; reziduul se dizolvă în prima fracţiune. Pe o probă se determină concentraţia în principii active şi, dacă este necesar, extractul fluid se aduce cu acelaşi dizolvant la titrul prescris.

Pentru extractele fluide, la care farmacopeea nu prevede dozarea principiilor active completarea cu solvent se face la 100 părţi pentru 100 g produs vegetal luat în lucru.

Farmacopeea recomandă ca extractele fluide să se păstreze la rece cel puţin 6 zile şi numai după aceea să se filtreze. Temperatura scăzută de 0°—6° favorizează depunerea substanţelor balast evitîndu-se astfel formarea de depozite abundente prin păstrare în farmacii.

Scanned with OKEN Scanner

Extractele moi și uscate se obțin în mod analog cu extractele fluide cu diferența că operația de concentrare este continuată pînă ce produsul finit capătă consistența moale sau în cazul extractelor uscate, pînă cînd umiditatea a scăzut sub 5%. Temperatura să nu depășească 85° în cursul concentrării la extract moale și 50° cînd s-a trecut de faza de extract moale și se usucă extractul.

Concentrarea lichidului extractiv

Concentrarea soluțiilor extractive obținute prin unul din procedeele arătate se face pentru a se ajunge la un extract de consistența dorită și uneori pentru a se recupera alcoolul sau lichidul extractiv respectiv.

După prevederile farmacopeei, concentrarea soluției extractive se face la presiune redusă, la temperatura de 50° pînă se ajunge la consistența prescrisă. Unele extracte sînt supuse defecării pentru înlăturarea substanțelor balast (clorofilă, pectine, mucilagii, amidon etc.) și apoi concentrate din nou la consistența cerută. Defecarea se face cu apă la extractele care au fost obținute cu vehicul alcoolic și cu alcool pentru extractele obținute cu apă.

Pentru concentrarea extractelor se folosesc metode descrise la capitolul uscare.

Extractele fluide pot fi preparate și prin dizolvarea extractelor uscate în cantitatea corespunzătoare de dizolvant.

Extractele uscate care trebuie să conțină un anumit titru de substanță activă se aduc la titrul necesar, amestecîndu-le cu excipienți potriviți ca: lactoză, dextrină, amidon etc.

Caractere generale

Caracterele organoleptice reprezintă indicii prețioase pentru recunoașterea extractelor.

Consistența variază, în farmacopee la monografia de generalități, fiind menționate trei tipuri: fluide, moi și uscate.

Extractele fluide se prezintă ca lichide limpezi, colorate, cu gustul și mirosul specific produsului vegetal din care au fost obținute. Sînt miscibile cu dizolvantul folosit la preparare. La diluare cu apă se tulbură. Au densitatea cuprinsă între 1,01 și 1,25.

Extractele moi se prezintă ca o masă vîscoasă semisolidă, colorată, omogenă; la întinderea extractului pe o placă de sticlă nu

Scanned with OKEN Scanner

trebuie să apară particule solide. Culoarea poate fi mai puțin intensă dacă concentrarea s-a făcut la vid. De fapt farmacopeea nu prevede decît un singur extract moale — cel de valeriana.

Extractele uscate trebuie să fie pulverizate sau să se prezinte sub formă de masă spongioasă care se pulverizează ușor. Unele extracte, cum este cel de ratania, se pot prezenta sub formă de lamele.

Pentru cercetarea calității extractelor farmacopeea prevede: limite privind conținutul în fier și metale grele, determinarea reziduului prin evaporare, pierderea prin uscare, conținutul în alcool și determinări cantitative. Conținutul în fier nu trebuie să depășească 0,01% pentru extractele fluide și 0,04% pentru cele moi și uscate. Pentru metale grele se prevăd aceleași limite.

Reziduul prin evaporare la extractele fluide și pierderea prin uscare la extractele moi dau indicii asupra calității produselor, farmacopeea prevăzînd limitele inferioare admise.

Conservarea

În timpul păstrării extractele se pot modifica în funcție de consistența lor și de vehiculul întrebuințat la preparare. Extractele uscate se păstrează în general bine, dacă sînt ferite de umiditate. Păstrate defectuos, fiind higroscopice, se alterează mai ușor. O excepție o constituie extractul de opiu care în contact cu aerul pierde din umiditate și devine mai concentrat în morfină. Extractele moi se alterează mai ușor decît cele uscate, putînd să fixeze sau să piardă apă, să sufere procese enzimatice, să mucegăiască. La lumină și căldură se alterează mai repede (procentul de alcaloizi sau glicozide scade).

Prin păstrare, extractele fluide pot forma sedimente și în acest caz se eliberează lichidul decantat.

Extractele fluide pot suferi diferite modificări chimice, descompuneri de natură enzimatică și pot rezulta sedimente care duc la o scădere a conținutului în principii active. Extractele fluide au o conservare limitată de aproximativ 2 ani. Toate extractele se păstrează în vase bine închise, ferite de lumină și la răcoare. Extractele higroscopice se păstrează în vase mici, cu dopuri parafinate și la loc uscat.

În tabelul IX sînt prezentate formula, conținutul în principii active, caracteristicile mai importante și utilizările extractelor care se folosesc curent în farmacie.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Extract uscat de beladonă F.R. IX	Foi de rădăcină de beladonă 100 g, Alcool diluat *q.s.*, Apă *q.s.*, Lactoză *q.s.* 1,5% alcaloizi totali	Parasimpatolitic periferic, indicat în stări spastice, colică hepatică biliară, renală, astm bronșic	Pulbere galben-brună, nehigroscopică, cu miros caracteristic și gust amar. *Venenum*
Extract fluid de China F.R. IX	Extract uscat de china 22 g, Glicerol 10 g, Alcool diluat pînă la 100 g 4 g% alcaloizi totali exprimați în chinină și cinconină	Antitermic, indicat în hipertermia ca simptom al diferitelor boli, în stări gripale	Lichid limpede, roșu-brun, cu gust amar astringent și cu miros caracteristic
Extract uscat de China	Coajă de china 100 g, Alcool diluat *q.s.*, Acid formic *q.s.*, Lactoză *q.s.* 20 g% alcaloizi totali exprimați în chinină și cinconină	Ca extractul fluid	Pulbere brună, higroscopică, cu gust amar și astringent, se dizolvă în 10 p apă, dînd soluții tulburi
Extract fluid de cola F.R. VIII	Semințe de cola 100 g, Alcool diluat *q.s.* 1,2 g% alcaloizi totali	Stimulent nervos central, indicat în stări de oboseală, depresiuni nervoase	Lichid limpede, brun-roșietic, cu gust amar și astringent
Extract fluid de crateg F.R. VIII	Fructe de crateg 100 g, Alcool diluat *q.s.*	Vasodilatator coronarian, sedativ al sistemului nervos și ușor hipotensor, indicat în tulburări funcționale, cardiace și nervoase: cardiotonic	Lichid limpede, brun-roșcat, cu gust iute. Se prescrie de obicei asociat cu tinctura de valeriană sau pasiflora

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Extract fluid de frangula F.R. VIII	Extract uscat de frangula 20 g, Alcool 80c pînă la 100 g 1,5% oximetilentrachinone totale	Purgativ, indicat în constipație cronică	Lichid limpede, brun-închis, cu gust amar și astringent
Extract moale de gențiană F.R. VII	Rădăcină de gențiană 100 g, Alcool 60c pentru 100 ml	Stimulant al receptorilor gustativi și al secreției gastrice și intestinale, indicat în anorexii la convalescenți, dispeptici și febricitanți cronici	Extract moale, de culoare brună-închis, cu gust amărui și miros de valeriană. Se administrează în pilule, în doze de 0,2—2 g/zi
Extract fluid de hamamelis F.R. VII	Frunze de hamamelidis 100 g, Alcool 45c pentru 100 ml extract	Slab vasoconstrictor, indicat în puseurile acute ale afecțiunilor venoase (varice, hemoroizi)	Lichid brun-verzui, cu miros aromatic și gust foarte amar
Extract fluid de hidrastis F.R. VIII	Rizom de hidrastis 100 g, Alcool diluat *q.s.* 2% hidrastină	Vasoconstrictor, hemostatic uterin, indicat în metroragii și afecțiuni venoase	Lichid limpede, galben-brun, cu miros asemănător celui de opiu și gust foarte amar
Extract uscat de hiosciam F.R. IX	Frunze de hiosciam 100 g, Alcool diluat *q.s.*, Apă *q.s.*, Lactoză *q.s.* 0,3g% alcaloizi totali de hiosciam exprimați în hiosciamină	Sedativ al hiperkineziilor de origine centrală în boala Parkinson, stări spastice, în agitație și stări delirante	Pulbere brună cu miros caracteristic și gust amar (toxic) *Separandum*
Extract uscat de licviriție F.R. IX	Rădăcină de licviriția 100 g, Apă *q.s.*, soluție de hidroxid de amoniu diluat *q.s.* 20 g% acid glirizinic	Antitusiv, antiulceros	Pulbere brun-gălbuie, cu miros caracteristic și gust dulce. Cu apa formează soluții coloidale care spumifică la agitare puternică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
Extract uscat de opiu F.R. IX	Opiu 100 g, Acid fosforic diluat 7 g, Apă 1 050 g, Lactoză *q.s.* 20 g% morfină anhidră	Constipant superior morfinei, este indicat în enterite acute, colică hepatică, nefritică, crampe intestinale, pentru calmarea durerilor provocate de traumatisme grave sau intervenții	Pulbere brun-roșietică, cu miros caracteristic de opiu, gust amar și solubilă în apă. *Venenum*
Extract fluid de pasiflora F.R. VII	Iarbă de pasiflora 100 g, Alcool 60c pînă la 100 g	Simpatolitic diminuează spasmele musculatorii netede a intestinului și uterului. Sedativ nervos indicat în tulburări de menopauză, în stări de neliniște și insomnii	Lichid limpede de culoare verde-închis, cu gust amar. Amestecat cu 10 volume de apă formează o tulbureală puternică
Extract uscat de ratania F.R. VIII	Rădăcină de ratania 100 g, Apă cloroformată 800 g 40 g% taninuri	Astringent, hemostatic și antidiareic, este indicat în tratamentul diareelor cronice și al hemoroizilor	Lamele sau pulbere brun-roșietice, cu gust astringent
Extract fluid de corn de secară F.R. IX	Extract uscat de corn de secară 10 g, Acid tartric 4 g, Acid ascorbic 1 g, Apă 60 g, Alcool pînă la 100 g 0,05 g% alcaloizi totali din cornul de secară, exprimați în tartrat de ergotamină	Ca extractul uscat	Lichid limpede, gălbui, cu miros caracteristic. Se prepară în cantități mici, la nevoie
Extract uscat de corn de secară F.R. IX	Corn de secară 100 g, Eter *q.s.*, Lactoză *q.s.*, Glucoză *q.s.* 0,5 g %	Acțiune excitantă asupra fibrelor musculaturii netede și în special	Pulbere galbenă sau galben-cenușie, ne-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX (continuare)

Denumire	Compoziție	Acțiune și întrebuințări	Observații
	alcaloizi totali din cornul de secară exprimați în tartrat de ergotamină	asupra fibrelor uterine. Indicat în metroragii, în hemoroizi	higroscopică, cu miros caracteristic. *Separandum.*
Extract uscat de nucă vomică F.R. IX	Nucă vomică 100 g, Alcool diluat *q.s.*, Benzină 50 ml, Lactoză *q.s.*, 15 g% alcaloizi totali de nucă vomică exprimați în stricnină și brucină		Pulbere brun-cenușie, fără miros, cu gust amar (toxic). *Venenum*
Extract fluid de tim F.R. VIII	Iarbă de tim 100 g, Alcool *q.s.*, Glicerol 20 g, Apă *q.s.*	Antiseptic (intestinal, bronhopulmonar, căi urinare, tegumente), eupeptic carminativ. Indicat în bronșite acute și cronice, procese infecțioase digestive, tuse convulsivă	Lichid limpede, roșu-brun, cu miros și gust aromat de tim
Extract moale de valeriană F.R. IX	Rădăcină de valeriană 100 g, Alcool diluat *q.s.*	Sedativ al sistemului nervos este indicat în hiperexcitabilitate nervoasă, nevroze cardiace sau digestive, adjuvant al tratamentului cu bromuri	Extract moale, brun-închis, cu miros caracteristic și gust amărui. Amestecat cu 10 g apă dă o soluție tulbure cu reacție acidă
Extract fluid de viburn F.R. VIII	Coaje de viburn 100 g, Alcool 60° *q.s.* 7 g % tanin	Sedativ, antiseptic și hemostatic, în special în dismenoree și metroragii. Indicat în dismenoree, iminență de avort, agitație	Lichid roșu-brun, cu miros particular, ce reamintește pe cel al valerianei și cu gust amar, astringent

Scanned with OKEN Scanner

DISPERSII COLOIDALE

Sistemele coloidale tipice sînt sisteme disperse în care dimensiunile particulelor sînt cuprinse în domeniul de mărimi 10^{-5}—10^{-7} cm. Aceste sisteme se numesc și sisteme *ultramicroeterogene.*

O altă serie de sisteme disperse cu particule mai mari, cuprinse în intervalul 10^{-3}—10^{-5} cm au caracteristici asemănătoare sistemelor coloidale tipice și sînt denumite sisteme *microeterogene.*

Sistemele ultramicroeterogene sînt solurile, iar emulsiile, spumele și suspensiile sînt sisteme microeterogene.

În sfîrșit, o ultimă categorie o formează *coloizii de asociație* sau *semicoloizii.* Este cazul substanțelor care dau în soluții diluate soluții omogene, dar la concentrații mari moleculele se asociază dînd micele agregate similare cu particulele coloidale.

În funcție de mediul de dispersie se întîlnesc *hidrosoluri,* la care mediul de dispersie este apa și *organosoluri,* la care mediul de dispersie este un lichid organic. În farmacie se folosesc mai ales hidrosoluri care sînt denumite adesea *mucilagii.*

În lucrările de tehnică farmaceutică actuale, în grupa mucilagiilor farmaceutice sînt incluse atît soluțiile coloidale de gume (mai ales guma arabică și tragacanta) și soluțiile coloidale de macromolecule de semisinteză sau de sinteză.

Astfel de soluri sînt lichide vîscoase, folosite mai ales ca adjuvanți la prepararea suspensiilor și emulsiilor. Mai rar sînt prescrise pentru acțiunea lor proprie, cum este cazul unor formule cu mucilag de gumă arabică diluat asociat cu cloralhidrat pentru a proteja mucoasele tubului digestiv de acțiunea cloralului.

Soluțiile mai concentrate de gume sau macromolecule se prind în masă, rezultînd structuri tridimensionale rigide, denumite geluri. Astfel de sisteme coerente care se formează la răcirea soluțiilor concentrate au utilizări ca baze de unguent sau ca aglutinanți la prepararea pilulelor sau comprimatelor. Geluri pot rezulta și în cazul evaporării prin încălzire a mediului dispersant sau în urma agitării.

Unele geluri sînt reversibile cînd prin tratare cu un adaos de mediu de dispersie se reface solul.

Gelurile ireversibile sînt mai ales coloizii hidrofili ca unele gume naturale: guma arabică și tragacanta, gelatina, amidonul, iar geluri reversibile sînt: aurul coloidal, sulfura de arsen coloidală, care, după încălzire sau precipitare cu electroliți nu se mai dispersează.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere al afinității dintre cele două faze, soluțiile coloidale pot fi de două tipuri, denumite *suspensoizi* și *emulsoizi*. În dispersiile suspensoide nu există o afinitate marcată între faza dispersată și mediul de dispersie. Astfel de dispersii dau substanțele anorganice cu caracter hidrofob (soluții coloidale de hidroxid feric sau de aur metalic). Suspensoizii sînt mai puțin stabili în timp, de aceea li se aduc uneori modificări prin adăugarea unor coloizi hidrofili cînd stabilitatea dispersiei crește.

La emulsoizi există o afinitate marcată între faza dispersată și mediul de dispersie. Guma arabică sau alte gume dispersate pot fi socotite coloizi emulsoizi. Aceștia sînt hidrofili, se îmbibă cu apa, se dispersează ușor și nu precipită în prezența electroliților decît la concentrații mai mari și dau în general geluri reversibile.

Proprietățile coloizilor hidrofobi și hidrofili sînt redate în tabelul X.

Tabelul X

Proprietăți	Coloizi hidrofobi	Coloizi hidrofili
Solubilitatea reală	Neglijabilă	Se dispersează ușor
Formare de soluri	Prin intermediu	De la sine
Structura particulelor	Molecule obișnuite și cristaloide	Aglomerare, de macromolecule sau micele, pronunțată
Presiune osmotică	Neglijabilă	Pronunțată
Vîscozitatea	Neglijabilă	În general mare
Coagularea prin electroliți	Pronunțată	Neglijabilă
Coagularea prin neelectroliți	Mică, numai la concentrații mari	Numai la concentrații mari
Fenomene de adsorbție numai la suprafața particulelor	Nete	Adeseori nu sînt
Tendință la transformare ireversibilă	Mare	Redusă

PROPRIETĂȚILE COLOIZILOR

Proprietățile coloizilor pot fi *nespecifice* (cele care se întîlnesc și la celelalte dispersii) și *specifice* (cele care sînt caracteristice sistemelor coloidale.

Sînt considerate nespecifice proprietățile cinetic moleculare și specifice fenomenele superficiale.

Scanned with OKEN Scanner

Proprietăţi cinetic moleculare

Spre deosebire de soluţiile moleculare în sistemele coloidale mişcarea termică a particulelor este mai lentă, pe cînd căderea lor datorită gravitaţiei este mai accentuată.

Depunerea particulelor în cîmpul gravitaţional este denumită *sedimentare*. În sistemele monodisperse poate fi aplicată formula lui Stokes dacă se consideră că, în cădere, particulele nu se influenţează reciproc.

În cazul particulelor mici sedimentarea este suprimată datorită procesului de *difuziune*, cînd are loc procesul spontan de uniformizare a fazei disperse în întreg volumul sistemului. Mişcarea browniană se opune de asemenea sedimentării.

Dispersiile coloidale pot fi, în funcţie de caracterul lor şi de gradul de diluţie, limpezi, opalescente sau tulburi. Observate la microscop, dispersiile coloidale apar limpezi, ca şi cele moleculare. La ultramicroscop se observă particule luminoase care execută mişcări vii, foarte rapide în toate sensurile (mişcarea browniană). O soluţie formată dintr-un coloid suspensoid arată o mişcare browniană mai accentuată decît într-una obţinută cu un coloid emulsoid. Fenomenul este mai slab la aceştia din urmă deoarece ei sînt hidrataţi.

Fenomene superficiale

Fenomenele superficiale generale de *adsorbţie*, *electrocapilare* şi *electrocinetice* sînt specifice sistemelor coloidale, constituind un domeniu special — chimia fizică a suprafeţelor —, care prezintă interes în special pentru soluri, suspensii, emulsii, aerosoli.

Tensiunea superficială, umectarea, adsorbţia, electrocapilaritatea, influenţează comportarea generală a formelor farmaceutice amintite. Unele din aceste caracteristici vor fi urmărite la studiul suspensiilor şi emulsiilor.

La soluţiile coloidale se amintesc sarcinile electrice şi vîscozitatea.

Sarcinile electrice

Sarcina electrică a particulelor coloidale apare din mai multe cauze: adsorbţia ionilor din soluţie, disocierea electrolitică a particulelor coloidale, formarea unui strat dublu electric la interfaţa solid-lichid.

Scanned with OKEN Scanner

Particulele dispersate sînt de obicei încărcate electric. Particulele coloidale pot avea o încărcătură electrică pozitivă sau negativă. Coloizii pozitivi sînt: hidroxizii unor metale, unii coloranți bazici, iar coloizii negativi: sulfuri, sulf, gume, rezine, metale nobile etc. Unii soli hidrofili (proteine, agar, gume) pot fi obținuți cu încărcătură pozitivă sau negativă sau chiar neîncărcați electric. Pentru explicarea comportării electrice s-a propus concepția stratului dublu monoionic al încărcăturilor.

La suprafața particulelor stratul dublu electric poate lua naștere prin ionizarea superficială a particulelor datorită adsorbției ionilor din mediul de dispersie.

Sub acțiunea unui cîmp electric, ionii pozitivi din stratul difuz se deplasează spre polul de sarcină opusă, iar particulele se încarcă negativ și se deplasează la polul pozitiv. Deplasarea unilaterală a particulelor coloidale încărcate spre unul din electrozii sursei de curent continuu poartă numele de *electroforeză*. Acest fenomen demonstrează că particulele coloidale sînt încărcate electric.

Datorită existenței sarcinilor electrice coloizii sînt mai stabili în soluții diluate. În soluțiile concentrate particulele coloidale se influențează reciproc, descărcîndu-și sarcinile electrice și pot precipita. Coloizii moleculari hidrofili sînt mai puțin sensibili față de electroliți. De exemplu, se pot adăuga cantități destul de mari de săruri anorganice la mucilagul de gumă arabică, fără ca aceasta să precipite.

Vîscozitatea. În sistemele de coloizi suspensoizi există diferențe destul de mici în ceea ce privește vîscozitatea și tensiunea superficială a soluției coloidale față de cea a mediului de dispersie. În sistemul unor coloizi hidrofili vîscozitatea acestora este mai mare față de cea a mediului de dispersie și crește cu concentrația coloidului.

Tensiunea superficială este coborîtă de coloizii hidrofili, această proprietate explicînd capacitatea de emulsionare a acestora.

Stabilizarea soluțiilor coloidale

Așa cum s-a arătat, adăugarea unui coloid emulsoid la o dispersie suspensoidă poate contribui la mărirea stabilității acesteia. Prezența coloidului hidrofil contribuie totodată la mărirea gradului de dispersie a coloidului suspensoid. Substanța care se adaugă unui coloid suspensoid pentru a-i mări gradul de dispersie este numită *peptizor*, iar procesul *peptizare*. Coloidul hidrofil folosit pentru mărirea stabilității unui sistem coloidal suspensoid se numește *coloid protector*.

Scanned with OKEN Scanner

O serie de compuși ai argintului folosiți în practica farmaceutică (colargol, protargol, argirol) nu sînt numai compuși ai argintului cu proteinele, ci conțin un exces de proteină pentru a stabiliza soluția coloidală după preparare.

Sărurile de fier sînt protejate în același fel de zahăr *(ferrum oxydulatum saccharatum)* în care zahărul are rol de peptizor. Zahărul invertit este de 7 ori mai eficace decît zaharoza. Glicerina are o acțiune similară. Aceasta explică importanța adăugării în unele soluții care conțin săruri de fier, de sirop sau glicerină înainte de a adăuga substanța cu caracter alcalin sau alte componente incompatibile.

Din punct de vedere biologic coloizii prezintă o însemnătate deosebită deoarece toate fenomenele vitale pot fi considerate ca avînd loc în sisteme coloidale. Administrarea soluțiilor coloidale sau a substanțelor coloidale este preferabilă față de aceleași medicamente prescrise sub formă cristaloidă.

Sulful coloidal, soluțiile coloidale de iod, chinina sau cocaina, sînt mai active. Astfel, soluțiile coloidale alcaline ale unor alcaloizi cum sînt chinina sau cocaina, duc la o acțiune terapeutică mai pronunțată.

Soluțiile coloidale sînt în general puțin stabile, în special dacă coloizii nu sînt protejați de agenți protectori. Agitarea puternică și temperatura ridicată pot cauza coagularea soluțiilor coloidale. Prezența de substanțe, mai ales acizi sau săruri pot influența în mod negativ stabilitatea soluțiilor coloidale. Nu se recomandă asocierea soluțiilor coloidale diferite deoarece poate avea loc o precipitare reciprocă. Majoritatea soluțiilor coloidale medicamentoase sînt stabilizate cu ajutorul unor agenți protectori.

În farmacie o serie de medicamente sînt preparate în mod curent sub formă de soluții coloidale (soluții coloidale de argint, mucilagii etc.). La acestea se pot adăuga o serie de forme farmaceutice care au caracter coloidal, cum ar fi emulsiile, suspensiile, unguentele, săpunurile.

MUCILAGII

Mucilagiile sînt în general soluții apoase coloidale de substanțe hidrofile naturale sau de sinteză. În funcție de substanța dispersată și de concentrație aceste soluții sînt mai mult sau mai puțin vîscoase. Se obțin prin îmbibarea sau dizolvarea cu apă rece sau caldă a unor gume naturale sau compuși moleculari sintetici. Mai rar se

Scanned with OKEN Scanner

obţin prin extracţie (macerare) din produsele vegetale care conţin mucilagii.

În cazul compuşilor macromoleculari naturali sau sintetici, solubilizarea este precedată de îmbibare care constă dintr-un proces spontan de absorbţie a unor cantităţi mari de apă de către polimerul înalt, fenomen însoţit de o creştere considerabilă a volumului polimerului.

Moleculele dizolvantului pătrund repede în moleculele polimerului şi umplu spaţiile libere dintre unităţi, cînd are loc desfacerea unităţilor şi a lanţurilor de molecule. Treptat macromoleculele încep să se rupă una de alta şi să pătrundă la rîndul lor în dizolvant pînă la obţinerea unui lichid de aspect omogen.

Pentru obţinerea mucilagiilor din droguri vegetale se procedează la extracţia cu apă rece sau caldă a substanţelor din drogul mărunţit ca atare. Acest procedeu se aplică la prepararea soluţiilor extractive din rădăcini de alteea, seminţe de in etc.

Mucilagiile vegetale sînt polioze complexe care dau prin hidroliză diferite molecule de hexoze (glucoză, galactoză), de pentoze (ramnoză, xiloză, arabinoză), acizi uronici (galacturonic, manuronic).

Mucilagiile se alterează repede la aer şi lumină. Constituie medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor care descompun mucilagiile, fapt care se cunoaşte prin fluidificarea lichidului, prezenţă de culturi, miros neplăcut, reacţie acidă.

Pentru conservarea mucilagiilor se recomandă adăugarea de 0,1—0,2% nipagin, de benzoat de sodiu 0,05%, soluţie de cloroform.

Prin încălzire mai mult timp, mucilagiile pierd din vîscozitate şi proprietatea de coloid protector.

Alcoolul şi soluţiile concentrate de săruri precipită gumele, materiile mucilaginoase sau macromoleculele din mucilagii.

Mucilagiile se prescriu asociate în infuzii, decocturi împreună cu diferite substanţe medicamentoase. Se întrebuinţează sub formă de coloizi protectori, pentru a mări vîscozitatea mediului de dispersare la prepararea suspensiilor şi emulsiilor, ca excipienţi aglutinaţi pentru pilule, comprimate.

EXEMPLE DE MUCILAGII

Mucilag de gumă arabică 30% (Mucilago gummi arabici)

Conţine cel puţin 25% gumă arabică.

Gummi arabicum		30 g	
Solutio conservans	*q.s. ad*	100 g	F.R. IX

Scanned with OKEN Scanner

Guma arabică în bucăţi se spală repede cu apă rece, pînă cînd apa trece limpede. Se aduce guma într-un tifon şi se suspendă în soluţia conservantă. După dizolvare se strecoară printr-un material textil, se repartizează în flacoane cu capacitate de cel mult 100 ml, care se menţin o oră în baia de apă în fierbere.

În lipsa gumei arabice granule, se poate prepara şi din gumă arabică pulbere. În acest caz se triturează guma arabică pulbere în mojar, mai întîi singură, apoi se adaugă apă în mici porţiuni şi se amestecă. Lichidul se trece cantitativ într-un pahar Berzelius şi se supune încălzirii, continuînd ca mai sus.

Mucilagul de gumă arabică se prezintă ca un lichid limpede sau opalescent, vîscos, gălbui, fără miros şi reacţie slab acidă, dar fără gust acru.

Guma arabică are o compoziţie complexă, conţine un amestec de săruri de calciu şi potasiu ale acidului arabic şi acid glucuronic. Mai conţine oxidaze, peroxidaze, pentoze, metilpentoze.

Spălarea gumei are ca scop îndepărtarea prafului de la suprafaţa granulelor. Spălarea nu trebuie să dureze mai mult de 5 minute şi se realizează într-un pahar Berzelius sau pe o sită metalică deasă.

Cînd se lucrează cu gumă arabică pulbere, aerul adsorbit la suprafaţa particulelor împiedică umezirea şi determină formarea de conglomerate mai greu de dispersat.

Aerul se înlătură prin triturarea pulberii de gumă arabică singură sau prin umectarea pulberii cu alcool, glicerină, propilenglicol (0,5 p alcool pentru o parte gumă). Alcoolul nu este absorbit de gumă, el va favoriza pătrunderea ulterioară a apei între particulele de gumă.

Prin încălzirea mucilagului timp de 60 de minute în baia de apă în fierbere se produce inactivarea enzimelor. Încălzirea la 80° timp de 30 de minute este suficientă pentru inactivarea oxidazelor şi timp de o oră pentru inactivarea peroxidazelor.

Dacă nu se realizează desenzimarea datorită peroxidazelor care acţionează ca agenţi oxidanţi, se produc coloraţii sau precipitate la asociere cu o serie de substanţe ca fenazona, aminofenazona, crezol, guaiacol, fenol, tanin, timol, alcaloizi (atropina, fizostigmina, scopolamina).

Încălzirea prelungită provoacă hidroliza componentelor gumei arabice, influenţînd negativ asupra calităţii mucilagului.

Mucilagul de gumă arabică se conservă în flacoane incolore de 100 ml, bine închise, ferite de lumină şi la loc răcoros.

Deoarece mucilagul de gumă arabică se alterează cu uşurinţă, suferind procese de fermentaţie, de hidroliză, necesită conservanţi şi

Scanned with OKEN Scanner

se recomandă sterilizarea mucilagului după introducerea în flacoane timp de 60 minute la 100°.

Mucilagul de gumă arabică se întrebuinţează ca agent de dispersie (coloid protector) la prepararea suspensiilor, ca agent de aglutinare la prepararea tabletelor, pilulelor şi julepului gumos.

Mucilag de gumă arabică diluat (Mucilago gummi arabici dilutus Potio gumosa, Julep gumos

Mucilago gummi arabici 30%	2 g	
Sirupus aurantiorum	2 g	
Solutio conservans *q.s. ad*	100 g	F.R. IX

Se prepară prin amestecarea componentelor.

Lichid vîscos, opalescent, slab gălbui, cu miros caracteristic de portocale şi gust dulce mucilaginos. Se conservă în flacoane de capacitate mică, bine închise, la loc răcoros.

Julepul gumos poate să se prepare şi cu pulbere de gumă arabică desenzimată.

Cantitatea corespunzătoare de pulbere de gumă arabică se triturează la mojar cu siropul de coji de portocale şi se adaugă soluţia conservantă în mici porţiuni, agitînd pentru omogenizare.

Deoarece se alterează foarte uşor, julepul gumos se prepară numai la nevoie. Preparatul care prezintă modificări în aspect, miros şi gust nu se mai foloseşte.

Este folosit ca agent de dispersie la prepararea suspensiilor, ca şi pentru proprietăţile sale demulcente.

Mucilag de tragacantă

Tragacanta (VI)	2 g	
Glicerol	5 g	
Alcool	5 g	
Apă distilată la	100 g	

Tragacanta pulbere se triturează cu amestecul de glicerină şi alcool. După omogenizare se adaugă dintr-o dată apa încălzită la 50—60° şi se agită puternic. Mucilagul se strecoară prin tifon, se trece cantitativ în sticle de capacitate mică (100 ml) şi se astupă cu dop de plută sau cauciuc.

Mucilagul de tragacanta se prepară şi cu produsul nepulverizat. În acest caz, tragacanta se lasă în contact cu o parte din apă, timp de 24 ore, după care se amestecă cu restul de apă încălzită la 50—60°.

Scanned with OKEN Scanner

Tragacanta conține tragacantină 20—40% solubilă în apă și basorină 50—60%, care cu apa formează gel.

Glicerina și alcoolul servesc la umectarea și dispersarea tragacantei, evitînd formarea de conglomerate.

Guma tragacanta nu conține enzime, astfel că mucilagul nu se sterilizează. Se folosește ca stabilizant de emulsii și ca agent de suspendare datorită măririi vîscozității vehiculului.

Mucilag de tragacanta 10% (Mucilago tragacanthae)

Tragacantha	10 g	
Glicerolum	70 g	
Solutio conservans	100 g	F.R. IX

Pulberea de tragacanta se triturează cu glicerina într-o capsulă în prealabil cîntărită, se adaugă soluția conservantă și se încălzește pe baia de apă pînă la obținerea unui mucilag cu aspect omogen, se răcește și se completează la 100 g cu soluția conservantă.

Preparatul realizat după această formulă este de fapt un gel vîscos, translucid, fără miros, cu gust dulce.

Se conservă în flacoane bine închise, la loc răcoros.

Se folosește ca excipient aglutinant la prepararea pilulelor.

Mucilag de amidon 1,5%

Amidon	1,5 g
Apă pînă la	100 g

Amidonul se triturează cu o porțiune din apa rece și apoi se adaugă restul de apă încălzită la fierbere. Amestecul se încălzește la fierbere, agitînd ușor și continuu.

Amidonul este o polizaharidă naturală, constituită din resturi glucosidice. Grăuntele de amidon este format din amilază 20% solubilă în apă și amilopectină 80% greu solubilă, care cu apa formează un gel.

Mucilagul de amidon se prepară în cantități mici, în raport cu consumul.

Se întrebuințează în proporție de 1,5—15—33,5% ca excipient aglutinant și dezagregant la prepararea comprimatelor și pilulelor, ca vehicul pentru clisme, ca indicator în chimia analitică.

Mucilag de metilceluloză 2% (Mucilago methylcellulosi 2%)

	2 g	
Methylcellulosum 1000	10 g	
Glycerolum	100 g	F.R. IX
Solutio conservans *q.s. ad*		

Scanned with OKEN Scanner

Metilceluloza se dispersează în soluția conservantă încălzită la 60° și se agită 20 minute. Se adaugă glicerina, se lasă în frigider 24 ore și apoi se omogenizează evitînd încorporarea aerului.

Gel vîscos, incolor sau slab gălbui, translucid sau ușor opalescent, fără miros și gust. Este miscibil în orice proporție cu apa, alcool diluat pînă la 40°. Nu este miscibil cu alcoolul concentrat.

Se conservă în flacoane de capacitate mică, bine închise, păstrate la rece.

Metilceluloza pentru scopuri farmaceutice se găsește în comerț sub diferite denumiri comerciale.

Metilceluloza se hidratează, se îmbibă coloidal cu apa.

Metilceluloza la încălzire gelifică și apoi floculează. Acest proces este reversibil pînă la temperatura de 100°. La încălzire mai puternică, procesul devine ireversibil datorită deshidratării metilcelulozei.

Deși solurile de metilceluloză nu sînt invadate de microorganisme, este totuși indicat să li se adauge conservanți.

Mucilagul de metilceluloză se întrebuințează ca agent de dispersie, emulgator, ca aglutinant la prepararea comprimatelor, ca vehicul pentru soluțiile oftalmice, la prepararea unguentelor medicamentoase și de protecție etc.

Mucilag de carboximetilceluloză sodică 2%
(Mucilago natrii carboxymethycellulosi 2%)

Carboxymethylcellulosum natrium 1000		2,0 g	
Alcoholum		10,0 g	
Solutio conservans	*q.s. ad*	100,0 g	F.R. IX

Carboximetilceluloza sodică se umectează cu alcool, se adaugă soluția conservantă și se agită pînă se obține un mucilag omogen. Se lasă în repaus 24 ore după care se omogenizează evitînd încorporarea aerului.

Se prezintă ca un gel vîscos, incolor sau slab gălbui, translucid sau ușor opalescent, fără miros și gust. Soluția 10% este neutră. Miscibil în orice proporție cu apa și glicerina.

Se conservă în flacoane de capacitate mică, bine închise, la loc răcoros.

Se folosește la prepararea suspensiilor și la prepararea emulsiilor.

Mucilag de alcool polivinilic
(Mucilago alcoholi polivinilici)

Alcool polivinilic	2 g
Soluție conservantă pînă la	100 g

Scanned with OKEN Scanner

Într-un balon Erlenmayer cu dop de sticlă se introduce alcoolul polivinilic în soluția conservantă la temperatura camerii (15—25°), treptat și sub agitare. Se încălzește apoi în baia de apă și cînd temperatura a atins 97—98°, alcoolul polivinilic este complet dizolvat.

Din cauza prezenței numeroșilor radicali oxidrilici, puternic polari în macromoleculele sale, alcoolul polivinilic este solubil în apă și în polioli și insolubil în majoritatea solvenților organici.

Solubilitatea alcoolului polivinilic depinde de gradul de polimerizare, procentul de hidroliză, temperatură.

Alcoolul polivinilic cu grad scăzut de polimerizare se dizolvă mai ușor la temperaturi mai scăzute decît la temperatură ridicată.

Cu toate că mucilagiile de alcool polivinilic nu sînt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor, se recomandă adaosul unor conservanți.

Mucilagul de alcool polivinilic se utilizează ca agent de dispersie, emulgator, excipient aglutinant pentru comprimate și pilule, vehicul pentru soluții oftalmice și soluții injectabile.

Mucilag de pectină

Pectina conține produși de condensare ai hidraților de carbon, molecule de acid poligalacturonic esterificat cu alcool metilic. Cu apa formează o soluție coloidală de aspect opalescent.

Mucilagul se obține cu apă fierbinte sau prin triturare cu alcool, glicerină, zahăr și apoi se adaugă apa treptat. Mucilagiile de pectină necesită adăugarea de conservanți, deoarece se alterează foarte repede.

Mucilag de gelatină

Dependent de concentrație, se folosește ca excipient pentru comprimate sau ca gel pentru prepararea supozitoarelor, ovulelor și unguentelor.

Gelatina se obține prin hidroliza parțială a colagenului purificat și înnălbit.

În apă rece se îmbibă și se înmoaie, fără a se dizolva; la cald se dizolvă dînd un lichid lipicios, limpede sau opalescent.

Încălzind solul de gelatină peste 100° el pierde în parte proprietatea de a se umfla, are loc o depolimerizare a gelatinei și scăderea vîscozității.

Fiind ușor invadate de microorganisme, se prepară numai la nevoie.

Scanned with OKEN Scanner

Se mai folosește mucilagul de acid alginic 2—5%, mucilagul agar-agar 2%, mucilagul de carbopol.

SUSPENSII

Suspensiile farmaceutice *(suspensiones)* sînt preparate farmaceutice care conţin substanţe solide insolubile, dispersate în apă sau ulei. In general, suspensiile farmaceutice pot fi considerate sisteme eterogene constituite din 2 faze: una internă dispersată, formată din una sau mai multe substanţe insolubile, și una externă continuă, lichidă, semifluidă, moale sau solidă.

Obișnuit însă, în literatura farmaceutică sînt socotite suspensii numai preparatele în care faza externă este lichidă, apoasă, sau uleioasă și care sînt suficient de fluide pentru a putea fi reomogenizate prin agitare.

Farmacopeele nu prevăd medicamente oficinale sub formă de suspensii. În Farmacopeea Română ediţia a VIII-a s-a inclus pentru prima oară o monografie de generalităţi privind suspensiile.

Suspensiile se prepară atît în farmacie cît și în industrie deoarece aceste preparate prezintă importante avantaje:

— sub formă de suspensii se pot administra medicamentele insolubile sau puţin solubile în solvenţii uzuali, prescrise în concentraţii mari;

— favorizează mascarea gustului neplăcut al unor substanţe medicamentoase prin administrarea unui derivat insolubil;

— prin prepararea unei suspensii în locul unei soluţii se asigură stabilitatea chimică a unor medicamente (penicilin-procaina, de exemplu suspendată în apă este mult mai stabilă decît penicilina);

— permit administrarea ușoară a unor medicamente (obișnuit condiţionate în forme farmaceutice solide: pulberi, comprimate, drajeuri) destinate copiilor, cînd sub formă de suspensii dozarea în funcţie de vîrstă se face mai corect și administrarea este mai comodă;

— prin prepararea unei suspensii într-un vehicul adecvat se asigură o resorbţie întîrziată a unor medicamente care sub formă de soluţii prezintă o resorbție și o eliminare prea rapidă.

CLASIFICAREA SUSPENSIILOR

Suspensiile farmaceutice se pot clasifica dependent de calea de administrare în suspensii pentru uz oral, parenteral și extern.

Scanned with OKEN Scanner

Suspensii pentru uz intern

Formularea suspensiilor administrate pentru uz intern include pe lîngă principii active și vehicul (apă distilată sau diverse soluții apoase, hidroalcoolice, uleiuri) componente cu diferite roluri: coloizi protectori, edulcoranți, agenți acidificianți, aromatizanți, conservanți.

Rareori substanțele active se suspendă într-un sirop de zaharoză sau într-un vehicul simplu. În mod obișnuit se adaugă agenți de suspensie care au rolul de a mări vîscozitatea fazei externe și de a reduce tensiunea interfacială solid-lichid, asigurînd astfel stabilitatea fizică a preparatelor.

Ca edulcoranți se folosesc sorbitolul sau zaharoza în concentrații de 20—25%. În cazul în care acest procent nu contribuie la îndulcire suficientă se poate adăuga un procent de 0,05—0,1 zaharină.

Substanțele acidifiante se utilizează pentru mărirea potențialului de stabilitate și mai rar pentru ameliorarea gustului.

Aromatizarea suspensiilor de uz intern se realizează cu esență de fructe, de vanilie, ciocolată, esență de mentă etc.

În ceea ce privește conservarea, suspensiile prezintă particularități neîntîlnite la soluții. Astfel, parabenii, acidul benzoic și sărurile sale, clorbutanolul și compușii de amoniu cuaternar folosiți în mod obișnuit ca antiseptici interacționează cu agenții tensioactivi și cu unii hidrocoloizi ca metilceluloza, cînd are loc o reducere a porțiunii de conservant liber disponibil în soluție.

De aceea este necesar ca atunci cînd se utilizează metilceluloza ca agent de suspensie în concentrații care trec de 0,5% să se dubleze concentrațiile de conservanți.

Suspensii pentru uz parenteral

În asemenea suspensii în care substanța activă variază în mod normal de la 0,5—5% se impune prezența unui agent de suspensie care să evite aglomerarea particulelor, aderarea lor de pereții recipientului. Particulele de substanță insolubilă trebuie să aibă o formă cît mai apropiată de cea sferică și o mărime medie de 10 microni.

Ca agenți de suspensie se pot folosi, după caz, tweenuri, spanuri, colesterol, metilceluloză, carboximetilceluloză sodică, alcool polivinilic. Ca vehicul se folosește în general apă sau ulei.

Scanned with OKEN Scanner

Suspensii pentru uz extern

Obținute frecvent în farmacie, necesită în general dispersarea unor concentrații ridicate de substanțe active (10—20% și chiar mai mult). Ca vehicul se pot folosi diverse lichide, soluții, mucilagii, emulsii.

Factorii care influențează stabilitatea suspensiilor

Suspensiile sînt sisteme disperse eterogene, nestabile și de aceea prepararea și stabilizarea lor necesită o serie de măsuri tehnice deosebite, comparativ cu celelalte forme farmaceutice.

Pentru realizarea de preparate omogene, cu stabilitate fizică cît mai mare, în care principiul activ să fie repartizat uniform în faza externă lichidă pe o perioadă suficientă de timp, trebuie să se țină seama de o serie de factori, între care o importanță deosebită prezintă mărimea particulelor, capacitatea de umectare, viteza de sedimentare, capacitatea de redispersare.

Mărimea particulelor

Faza dispersată a suspensiilor farmaceutice lichide este constituită din una sau mai multe substanțe medicamentoase insolubile în mediul de dispersie. Proporția în care se găsește faza dispersată, față de cea externă este limitată, deoarece este necesar să se mențină fluiditatea amestecului dar poate varia în limite destul de largi.

Factorul esențial al fazei dispersate îl constituie mărimea particulelor, deoarece viteza de sedimentare este direct proporțională cu pătratul suprafeței specifice a fazei dispersate. Cu cît particulele sînt mai mici și mai apropiate de forma sferică, cu atît acestea se vor menține mai mult în suspensie.

Pentru a întîrzia la maximum sedimentarea, se cere să se reducă pe cît posibil mărimea particulelor fazei solide. Diametrul optim al particulelor trebuie să fie cuprins între 1 pînă la 50 microni.

Pulberi mai mult sau mai puțin fine se pot obține prin micronizare, micropulverizare, precipitare controlată, cu ultrasunete sau aplicînd uscarea prin „spray".

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea de umectare

Dispersarea uniformă a substanțelor insolubile în mediu lichid depinde de umectarea și repartizarea lor în sistem.

La prepararea unei suspensii, din cauza neumectării particulelor de către lichidul dispersant, poate apărea flotarea sau depunerea particulelor.

Pulberile insolubile pot fi hidrofile cînd sînt umectate de apă sau alți solvenți polari și oleofile cînd sînt umectate numai de lichide nepolare.

Pulberile hidrofile nu prezintă dificultăți la dispersarea în apă. Ele atrag moleculele de apă, care formează un înveliș — strat (de solvatare) ce protejează particulele, împiedicînd sedimentarea lor rapidă (de exemplu: oxidul de zinc).

Dacă suprafața substanțelor solide nu se poate umecta cu dispersantul, aceasta este liofobă (hidrofobă în cazul apei și lipofobă în cazul uleiurilor). În acest caz, particulele suspensiei vor începe imediat să se aglomereze, accelerînd procesul de sedimentare. Dacă la suprafața particulelor hidrofobe aderă un strat subțire de aer, care împreună cu particulele de substanță prezintă o densitate mai mică decît a mediului de dispersie, acestea se ridică la suprafață, fenomen cunoscut sub numele de flotare. Astfel se comportă sulful, cărbunele, talcul, sulfamidele etc., în vehicule apoase.

La substanțele hidrofobe umectarea depinde de tensiunea interfacială solid-lichid. Cînd aceasta devine inferioară tensiunii interfaciale aer-lichid, aerul este expulzat de lichid și are loc umectarea integrală.

Aceasta explică adaosul de substanțe tensioactive în diferite suspensii. Aceste substanțe datorită structurii lor moleculare (prezența a două grupări din care una este o catenă organică hidrofobă, iar cealaltă este un grup hidrofil atras de apă) se repartizează în jurul particulelor și formează un film la interfața celor 2 faze.

Indepărtarea stratului fin de aer de la suprafața particulelor se poate realiza și prin acțiune mecanică (triturare prelungită).

Sedimentarea

Spre deosebire de fenomenul de flotare care nu apare în toate cazurile, fenomenul de sedimentare poate fi considerat ca general.

Există tendința normală a particulelor dispersate cu densitate mai mare decît a mediului dispersant să sedimenteze sub acțiunea gravitației.

Scanned with OKEN Scanner

Viteza de sedimentare a particulelor se determină după relaţia lui Stokes:

$$v = \frac{2r^2 \ (dp - dm) \ g}{9\eta}$$

în care:

V = viteza de sedimentare;
r = raza medie a particulei;
dm = densitatea mediului (vehiculului);
dp = densitatea particulei;
η = vîscozitatea mediului;
g = constanta de acceleraţie a gravitaţiei.

Din această relaţie reiese că viteza de sedimentare poate fi scăzută prin reducerea mărimii particulei, apropierea densităţii particulelor şi vehiculului şi prin creşterea vîscozităţii.

Egalizarea densităţii nu reprezintă o tehnică obişnuită. În schimb, creşterea vîscozităţii este procedeul cel mai răspîndit pentru obţinerea unei reduceri a vitezei de sedimentare. Prin mărirea vîscozităţii, viteza de sedimentare este simţitor micşorată, apropierea şi coeziunea între particule este evitată. Totuşi, vîscozitatea nu trebuie mărită peste un anumit nivel, cînd nu permite redispersarea şi curgerea, iar la administrare se produce o senzaţie de greaţă.

Redispersarea

În general viteza de sedimentare în sine nu crează prea multe greutăţi. Mai multe dificultăţi sînt provocate de modul de sedimentare şi de modificările care se produc în sediment odată cu trecerea timpului.

Deşi se cere ca particulele dispersate într-o suspensie să fie uniform repartizate în sistem pe o perioadă suficientă de timp, mai important este ca particulele să fie redispersabile după sedimentare şi să rezulte un produs omogen după o uşoară agitare.

S-a observat că în unele cazuri redispersarea sedimentului este greu de efectuat datorită cimentării sedimentului. Particulele mai mari se aglomerează formînd o masă tare, ceea ce face ca preparatele să fie necorespunzătoare. Chiar în stadiu incipient acest proces face improprii pentru administrare preparatele oftalmice şi parenterale.

Creşterea cristalelor se poate produce datorită modificărilor temperaturii, polimorfismului, diferenţei în mărimea cristalelor.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea este indicat să se recurgă la forme cristaline cît mai stabile, la particule cu dimensiuni apropiate, la folosirea substanţelor tensioactive pentru reducerea tensiunii interfaciale solid-lichid şi la creşterea vîscozităţii mediului de suspendare.

AGENŢI DE SUSPENSIE

Prin agenţi de suspendare (suspensie) se înţeleg acele substanţe care au rolul de a micşora viteza de sedimentare și de a uşura reomogenizarea la agitare și prelevarea dozelor.

În afara agenţilor tensioactivi, care contribuie la scăderea tensiunii superficiale și înlesnesc umectarea particulelor solide, o importanţă deosebită prezintă stabilizatorii de suspensii care au o acţiune de coloid protector.

În mod obișnuit agenţii de suspendare denumiţi și agenţi de îngroșare măresc vîscozitatea mediului dispersant și formează la suprafaţa particulelor dispersate un strat protector.

Ca agenţi de suspendare se pot folosi hidrocoloizi naturali din plante; guma arabică, tragacanta, alginaţi; derivaţi de celuloză: carboximetilceluloză sodică, metilceluloza, hidroxietilceluloza; polimeri sintetici: alcool polivinilic, polivinilpirolidonă, carbopoli.

În practica farmaceutică se folosesc ca agenţi de suspendare mucilagii. Acestea sînt preparate farmaceutice de consistenţă lichidă, rezultate din acţiunea dizolvantă a apei asupra gumelor, a substanţelor mucilaginoase din drogurile vegetale, sau a unor macromolecule de sinteză sau semisinteză.

Alături de mucilagii se folosesc uneori ca vehicule pentru suspensii și glicerina, soluţii concentrate de zahăr sau de sorbitol etc.

Agenţi de suspensie naturali

Guma arabică

Guma arabică este produsul obţinut prin exsudaţia naturală sau provocată din tulpina și ramurile arborelui *Acacia senegal* Wild. Acţionează ca stabilizator de suspensii în virtutea proprietăţilor sale de coloid protector. Mai frecvent se foloseşte sub formă de mucilag 30% care este oficinal sub formă de julep gumos (*mucilago gummi arabici dilutus*).

Guma arabică este utilizată ca agent de suspensie numai pentru preparate de uz intern.

Scanned with OKEN Scanner

Se pot folosi mucilagii de concentrații diferite, cele mai uzuale fiind de 5—15 g% g gumă arabică.

La prepararea mucilagului de gumă arabică, se poate folosi atît guma arabică pulbere, cît și guma arabică granule.

Cînd se folosește guma arabică pulbere se recomandă triturarea pulberii de gumă arabică sau umectarea cu alcool (0,5 ml alcool pentru 1 g pulbere) sau cu o cantitate mică de glicerină înainte de a se adăuga apa.

Din mucilagul de gumă arabică se poate prepara după farmacopee mucilagul diluat denumit și julep gumos care conține 20% mucilag îndulcit cu sirop de portocale.

Tragacanta

Guma tragacanta este un produs de exsudație întărit și uscat la aer, gumos, obținut prin incizii practicate în ramurile și tulpinile unor specii de *Astragalus.*

Parțial solubilă în apă în care se îmbibă formînd un mucilag, este practic insolubilă în alcool, dar dispersiile apoase pot tolera cantități mici de alcool.

Guma tragacanta ca atare nu se folosește ca agent de suspendare, ci numai sub formă de mucilag.

Mucilagul de tragacanta se prepară după diferite formule în concentrații de 0,2; 2; 4 și 6%.

Pentru a ușura prepararea, pulberea de tragacanta se triturează la început cu alcool. La nevoie se strecoară prin tifon pentru a îndepărta impuritățile în suspensie. Ca și mucilagul de gumă arabică, mucilagul de tragacanta este ușor atacat de microorganisme, de aceea se recomandă adăugarea de conservanți: nipagin 0,10%, acid benzoic 0,20%.

Ca agent de suspendare, acționează prin mărirea vîscozității și se folosește sub formă de mucilag sau chiar gel prelucrat cu glicerină.

O cantitate de 5 g% tragacanta este suficientă pentru a menține în suspensie majoritatea substanțelor medicamentoase insolubile.

Mucilagul de tragacanta din farmacopee are o concentrație de 10% și este mai degrabă un gel (masă semisolidă) și este utilizat la prepararea pilulelor.

Tragacanta gelifică subnitratul de bismut. Adaosul de fosfat trisodic sau citrat de sodiu 0,10% împiedică procesul de gelificare.

Alte săruri de bismut nu gelifică la adaosul mucilagului de tragacanta.

Scanned with OKEN Scanner

Alginaţi

Sînt derivaţi ai acidului alginic. Acidul alginic, insolubil în apă este mai puţin folosit în farmacie. Se utilizează sărurile sale solubile ca alginatul de sodiu, potasiu şi un ester, alginatul de propilenglicol.

Alginatul de sodiu

Pulbere albă sau brun-gălbuie, aproape fără gust. Este solubil în apă, insolubil în alcool. Dispersiile de alginat de sodiu se prepară prin triturarea pulberii cu glicerină, alcool sau zahăr şi apoi se adaugă treptat apa.

Dispersiile de alginat de sodiu sînt neutre şi stabile între pH 4 şi 9. Ca agent de stabilizare, acţionează prin mărirea vîscozităţii. Alginatul de sodiu fiind incompatibil cu ionii de metale grele, dispersiile sale nu se vor conserva în recipiente metalice.

Alginatul de sodiu este de asemenea precipitat din soluţiile apoase de alcool 30—40%. Nu se asociază cu săruri de calciu, bariu, zinc, cupru, aluminiu, argint deoarece alginaţii metalelor respective sînt insolubili.

Alginatul de propilenglicol

Ester al acidului alginic cu propilenglicolul, se prezintă ca o pulbere alb-gălbuie, solubilă în apă la rece sau la cald. În concentraţie de 0,8% stabilizează suspensia de subnitrat de bismut 10%, împiedicînd procesul de gelificare.

Pectine

Pectina este o substanţă mucilaginoasă, de provenienţă vegetală, obţinută din citrice, mere etc., cu greutate moleculară mare.

Pectatul de sodiu

Este sarea sodică a acidului pectic obţinută prin hidroliza alcalină a pectinei. Cu apa formează o soluţie coloidală. Pentru realizarea mucilagului, se triturează pectina cu o cantitate dublă de alcool, glicerină, sirop sau zahăr, după care se adaugă apa în care s-a dizolvat conservantul (0,2% acid benzoic în alcool).

Scanned with OKEN Scanner

Derivaţi de celuloză

Dintre derivaţii de celuloză care pot fi folosiţi ca stabilizanţi ai suspensiilor, mai importanţi sînt: metilceluloza, carboximetilceluloza şi hidroximetilceluloza.

Metilceluloza

Metilceluloza este un polimer de celuloză cu catenă lungă în care, în medie, 2 grupări hidroxil din fiecare unitate de hexoză sînt metilate.

Metilceluloza este solubilă în apă rece şi insolubilă în apă fierbinte.

Se foloseşte metilceluloză de vîscozitate joasă sub formă de mucilag 2% care se obţine prin dispersarea metilcelulozei în soluţia conservantă încălzită la 60°C. Se agită 20 minute, se adaugă 10 g glicerol, se lasă în frigider 24 ore şi apoi se omogenizează.

Deşi metilceluloza nu este supusă atacului microorganismelor, dispersiile de metilceluloză permit dezvoltarea microorganismelor; de aceea se recomandă adăugarea unor conservanţi. În plus, unele enzime pot distruge lanţul de celuloză.

Mucilagul de metilceluloză este stabil în domeniul de pH 3—11. Ca agent de stabilizare acţionează prin mărirea vîscozităţii cît şi datorită proprietăţilor sale tensioactive şi de coloid protector.

Dispersiile apoase au reacţie acidă.

Metilceluloza este întrebuinţată la stabilizarea suspensiilor de sulfamide, hidrocortizon, neomicină etc. Cu ajutorul metilcelulozei se pot realiza dispersii de camfor sau mentol, amestecînd soluţia alcoolică a acestor componente cu un volum egal de soluţie de metilceluloză 2%, pînă se produce o suspensie fină, apoi se diluează cu soluţia de metilceluloză la volumul necesar.

Farmacopeea atrage atenţia asupra unor incompatibilităţi ale metilcelulozei, cu: fenol, soluţii concentrate de săruri care produc precipitarea, substanţe cu reacţie acidă, substanţe oxidante, tanin.

Hidroximetilceluloza

Se prezintă ca o pulbere albă, cu particule groscioare, fără miros şi fără gust. Este complet solubilă în apă, atît la rece cît şi la cald, dînd soluţii limpezi.

Soluţia de hidroximetilceluloză se prepară destul de uşor şi rapid prin adăugarea pulberii treptat şi sub agitare peste apă, sau prin împrăştierea pulberii pe suprafaţa apei. Se lasă apoi un timp pentru umectare după care este suficientă o agitare de 5 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru stabilizarea suspensiilor se folosesc soluţii de hidroximetilceluloză pînă la o concentraţie de 4%. Soluţiile mai concentrate de 4% sînt improprii pentru stabilizarea suspensiilor, deoarece au tendinţa de a ceda apa şi de a forma pelicule.

Carboximetilceluloza sodică

Este sarea de sodiu a unui eter carboximetilic al celulozei. Carboximetilceluloza sodică se dizolvă atît în apă caldă cît şi în apă rece formînd soluţii vîscoase, clare.

Dispersiile de carboximetilceluloză sodică sînt stabile în domeniul de pH cuprins între 4—11.

Sub formă de sirop de carboximetilceluloză sodică, favorizează administrarea şi stabilitatea unor substanţe medicamentoase insolubile ca: sulfamide, cloramfenicol, tetraciclină.

Derivaţi vinilici

Alcool polivinilic

Alcoolul polivinilic obţinut prin hidroliza acetatului de polivinil este un polimer format din macromolecule liniare ce conţin radicalii CH_2 şi CHOH, care alternează regulat.

Din cauza prezenţei numeroşilor radicali hidroxilici puternic polari în macromoleculele sale, alcoolul polivinilic este solubil în apă şi în polioli (glicoli, etilenglicoli, glicerol).

Este insolubil în majoritatea solvenţilor organici, chiar în alcooli alifatici inferiori (metanol, etanol).

Dispersiile de alcool polivinilic se prepară prin agitarea alcoolului polivinilic cu apă la temperatura camerii. Se încălzeşte apoi pe baia de apă la 85—90° pînă cînd alcoolul polivinilic este complet dizolvat.

În raport cu concentraţia se obţin soluţii clare, incolore sau uşor gălbui.

Datorită proprietăţilor sale tensioactive, de coloid protector şi de agent de îngroşare, alcoolul polivinilic în concentraţie de 1—5% se foloseşte la stabilizarea suspensiilor.

Alcoolul polivinilic poate stabiliza suspensii de substanţe insolubile (terpin hidrat, carbonat de calciu, oxid de zinc, subnitrat de bismut, sulfat de bariu etc.) şi chiar a unor substanţe care în mod obişnuit nu se lasă umectate de apă (sulf precipitat, cărbune animal etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Este recomandat în preparate pentru uz extern, cînd prin mărirea capacității de aderare și filmului pe care îl formează după evaporarea vehiculului asigură o cedare treptată a substanțelor active și deci un contact mai îndelungat cu dermul.

S-a dovedit eficace și în suspensii parenterale cu steroli insolubili în apă, antibiotice etc.

Polivinilpirolidona

Polivinilpirolidona este un polimer care se prezintă sub formă de pulbere albă sau alb-gălbuie, solubilă în apă și în solvenți organici.

Datorită proprietăților de coloid protector și de agent de îngroșare, polivinilpirolidona sub formă de mucilag poate constitui vehicul pentru suspensii.

Dispersiile se realizează prin dispersarea pulberii cu o parte din apa distilată fiartă și răcită, după care se lasă în repaus 48 ore. Se diluează apoi la concentrațiile cerute.

Carbopoli

Carbopolii sînt polimeri anionici de carboxivinil cu greutate moleculară foarte mare. În farmacie se utilizează mai ales tipurile 934, 940 și 941.

În concentrații de 0,1—0,25% carbopolii dau mucilagii și cu cantități peste 0,5% dau geluri.

Prelucrarea suspensiilor stabilizate cu carbopoli se efectuează în 3 faze: se dispersează 0,1—0,5% polimer în apă și se agită evitînd formarea de grunji; dispersia se neutralizează apoi cu o soluție de hidroxid de sodiu 10% (3 g hidroxid de sodiu pentru 1 g carbopol) și apoi se încorporează substanța activă insolubilă. Ca agenți de suspendare acționează mai ales prin mărirea vîscozității mediului de dispersie, cît și prin tipul de curgere pe care îl conferă — curgere plastică.

Polietilenglicoli

Polietilenglicolii, macrogoli, PEG, sînt folosiți ca agenți de suspendare atît sub formă de soluții (PEG 4 000—6 000) cît și ca atare (PEG 400—600).

Acționează prin mărirea vîscozității, însă capacitatea lor de suspendare este în general redusă (comparabilă cu a glicerolului).

Scanned with OKEN Scanner

Polisorbaţi

Diferitele tipuri de polisorbaţi (tweenuri) au fost propuse ca adaos la suspensii pentru umectarea substanţelor liofobe. Particulele vor fi astfel dispersate individual în sînul lichidului şi sedimentează lent formînd un sediment dur, greu de redispersat. Pentru remedierea acestui inconvenient şi pentru limitarea procesului de sedimentare este necesară o asociere a unui polimer hidrofil. Tweenurile au fost propuse ca adaos şi la suspensiile care prezintă tendinţa de creştere a cristalelor. Filmul monomolecular de la suprafaţa particulelor împiedică depunerea de molecule din soluţie pe suprafeţele active ale cristalelor.

În farmacopee figurează polisorbatul 80 (tween 80), polyaethylenglycol — sorbitanum monooleinicum care este un amestec de monoesteri ai acidului oleic cu sorbitani esterificaţi cu polietilenglicol.

Argile coloidale

În farmacie se utilizează 3 argile: bentonita, hectorita şi veegum. Cele 3 argile sînt anionice, se deosebesc între ele prin componenţi metalici.

Bentonita

Silicat de aluminiu hidratat coloidal, se prezintă ca o pulbere foarte fină albă sau alb-cenuşie. Insolubilă în solvenţi organici, în apă, dar se îmbibă şi se umflă aproximativ de 12 ori faţă de volumul său iniţial atunci cînd se adaugă apă.

Cu apa, bentonita formează dispersii vîscoase sau geluri cu proprietăţi tixotrope.

Pentru prelucrarea suspensiilor se folosesc mucilagii 2%. Bentonita se presară treptat pe suprafaţa apei fierbinţi, în care s-a dizolvat un conservant şi se lasă 24 ore pentru hidratare. După 24 ore se agită energic şi se completează la 100.

Dispersia 5% este cunoscută sub numele de *Magma bentonitae* şi este utilizată la prepararea suspensiei cu calamină.

Veegum

Este un silicat de aluminiu şi magneziu. Se prezintă sub forma unor pulberi sau paiete albe inodore, cu textură moale şi capacitate mare de alunecare.

Dispersiile de veegum se prepară prin adăugarea treptată a veegumului paiete sau pulbere în apa caldă sau rece sub agitare conti-

Scanned with OKEN Scanner

nuă. Procesul de hidratare este mai rapid dacă se realizează dispersarea în apă caldă sau fierbinte.

Dispersiile care conţin 1—2% veegum sînt fluide, cele care conţin 4% şi 5% sînt soluri opace groase, iar la un conţinut de 10% veegum se formează geluri solide. Dispersiile sînt stabile într-un domeniu de pH situat între 3,5—11.

Datorită proprietăţilor tixotropice, veegum este un agent de suspendare superior. Se utilizează mai ales în suspensiile pentru uz intern, de preferinţă la antiacide, analgezice, preparate cu caolin, pectină, săruri de bismut, antibiotice, sulfamide, vitamine.

Aerosil (cab-o-sil)

Siliciu coloidal, este un hidrocoloid obţinut prin transformarea cu ajutorul căldurii a bioxidului de siliciu într-un aerosol cu particule amorfe fine, cu diametru de 3—40 microni şi o suprafaţă medie de 200 m^2/g.

Concentraţiile de 8—12% formează cu apa geluri. Particulele de bioxid de siliciu formează agregate, care la rîndul lor se asociază într-o reţea tridimensională caracteristică gelurilor.

În aceste agregate, particulele de bioxid de siliciu sînt legate prin punţi de hidrogen între ele şi cu moleculele solvenţilor capabile să furnizeze legături de hidrogen.

În concentraţii 1,5—4% Cab-o-silul se utilizează ca stabilizator de suspensii. În proporţie de 13—20% suspendă oxidul de zinc şi talcul.

Aluminiu coloidal

Este un hidroxid de aluminiu cunoscut sub denumirea de Baymal. Este constituit din fibre microcristaline liniare de aproximativ 50 Å în diametru.

Dispersiile au un pH cuprins între 4,2 şi 4,5 şi sînt fluide. La un pH 6 şi peste 6, concentraţii mai mari de 3% duc la geluri tixotropice.

Gelul de silicat de magneziu

Se foloseşte pentru stabilizarea suspensiilor de uz extern, care se aplică la plăgile supurate.

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea suspensiilor

Dependent de modul de introducere al substanţelor insolubile în vehicul, suspensiile pot fi obţinute:

1. Prin dispersarea substanţelor active fin pulverizate într-un mediu adecvat.

2. Prin precipitare; substanţele insolubile rezultă în cursul preparării din amestecarea a două soluţii cînd are loc o reacţie chimică, sau în urma unei precipitări fizice.

Dispersarea substanţelor active în mediul lichid este dependentă de o serie de factori cum sînt mărimea și forma particulelor, capacitatea de umectare, caracteristicile mediului de dispersie, prezenţa agenţilor de suspensie.

În mod deosebit trebuie menţionat că la prelucrarea suspensiilor trebuie asigurată repartizarea uniformă a fazei interne cît mai mult timp și redispersarea după sedimentare prin uşoară agitare.

Pentru a realiza aceste deziderate, în primul rînd se urmărește să se pornească de la particule cît mai fine. Pulberi fine se obţin folosind dispozitive de pulverizare adecvate.

Se recomandă de asemenea site fine și foarte fine pentru separarea fracţiunii de pulbere cu dimensiuni potrivite.

În general cînd se impune pulverizarea, aceasta trebuie să fie urmată de o trecere prin sită fină sau extrafină și la prelucrarea suspensiei se va adăuga un agent tensioactiv (polisorbat 80) care prin filmul molecular ce îl formează în jurul particulelor împiedică creșterea cristalelor în timp.

Prin reducerea mărimii particulelor, suprafaţa totală a solidului creşte foarte mult, ceea ce determină mărirea vîscozităţii suspensiei.

Prepararea suspensiilor prin dispersare cere o atenţie deosebită la alegerea mediului de dispersie și a agentului de stabilizare. Este indicat să se folosească stabilizantul respectiv sub formă de mucilag sau gel. Cînd se folosesc agenţii de suspensie ca atare, trebuie luaţi în cantităţi mai mari (aproape duble), întrucît aceștia trecînd în soluţie lent, vîscozitatea necesară este atinsă uneori după cîteva ore (gumă arabică, tragacanta).

La prepararea suspensiilor destinate aplicării pe piele nu se foloseşte mucilag de gumă arabică, iar la suspensiile cu peste 20% substanţă insolubilă nu se mai adaugă agenţi de suspensie.

Substanţele insolubile care se pot umecta (caolin, oxid de zinc, sulfat de bariu) se dispersează la mojar adăugînd agentul de stabilizare și apoi treptat lichidul apos. Dacă vehiculul prescris conţine mai multe componente, se vor adăuga mai întîi cele mai dense (cum este cazul siropului simplu în suspensiile pentru uz intern sau glicerina

Scanned with OKEN Scanner

în suspensiile pentru uz extern). Substanţele care nu se lasă udate de apă (sulf, cărbune) se umectează cu alcool.

În cazul preparării suspensiilor prin precipitare, precipitatele pot rezulta prin amestecarea unei soluţii apoase cu o soluţie a unui solvent miscibil cu apa, cum ar fi etanolul, propilenglicolul, polietilenglicolul în care se dizolvă substanţa solubilă în acest solvent, dar insolubilă în apă. De exemplu, prin diluarea alcoolului se produce scoaterea din soluţie a substanţelor solubile în alcool, dar insolubile în apă. Este cazul unor soluţii extractive alcoolice (tincturi, extracte fluide), camfor etc., care la amestecarea cu apă dau un precipitat fin.

Farmacopeea atrage atenţia asupra cazului suspensiilor cu substanţe toxice, specificînd că nu se poate prepara sub formă de suspensie decît o cantitate de substanţă care să nu depăşească doza maximă pentru 24 ore.

Controlul suspensiilor

Farmacopeele dau indicaţii destul de vagi referitoare la controlul suspensiilor. În F.R. IX se menţionează că suspensiile lichide lăsate în repaus, separă substanţele insolubile, dar la o agitare de 1—2 minute preparatul trebuie să se omogenizeze. Există însă o serie de metode pentru stabilirea mărimii particulelor, a vitezei de sedimentare şi a distribuţiei granulometrice care pot fi aplicate cu relativă uşurinţă.

Mărimea particulelor. Cea mai simplă metodă este numărarea la microscop a particulelor de mărimi diferite într-o cameră de numărare, cum sînt cele pentru celulele sangvine.

Pentru măsurarea particulelor se pot folosi şi dispozitive electronice de măsurare cum este contorul Coulter.

Controlul sedimentării. Cu ajutorul cilindrilor gradaţi se poate determina viteza de sedimentare a suspensiilor prin măsurarea periodică a înălţimii sedimentului, fără ca sistemul să fie agitat.

Măsurătorile se fac după repartizarea suspensiilor în cilindri gradaţi după o perioadă de agitare (se agită de exemplu un minut). După un repaus de 2 ore suspensia se agită din nou un minut şi după 24 de ore se face măsurarea timpului de semidepunere. După alte 24 ore se citeşte volumul final.

Scanned with OKEN Scanner

EXEMPLE DE SUSPENSII

Suspensii pentru uz intern

Suspensii cu cloramfenicol

Necesităţile terapeutice ale cloramfenicolului în pediatrie au determinat utilizarea unor esteri cum este palmitatul de cloramfenicol, deoarece acest ester este insolubil şi nu are gustul amar al cloramfenicolului.

Palmitatul de cloramfenicol este însă lipsit de activitate fiziologică şi devine activ numai după hidroliza enzimatică, care are loc în intestin, cînd cloramfenicolul pus în libertate este uşor rezorbit.

Uzina de Medicamente Bucureşti, secţia Galenica produce „Cloramfenicol palmitat — suspensie 5%".

Cloramfenicol palmitat	5	g
Glicerină bidistilată	1	g
Tween 80	0,16	g
C.M.C. (16 000 cP)	0,60	g
Alcool etilic 90°	1	ml
Esenţă de portocale	0,025	g
Nipagin	0,10	g
Zahăr	27,00	g
Apă la	100	ml

Prepararea suspensiei se realizează prin dispersarea antibioticului în vehiculul constituit din celelalte componente. Suspensia se omogenizează apoi 15—30 minute.

Are aceleaşi indicaţii ca şi cloramfenicolul. Se administrează o linguriţă de suspensie (5 ml) care conţine echivalentul a 125 mg de cloramfenicol bază.

Se agită flaconul înainte de întrebuinţare.

Se păstrează la loc uscat ferit de lumină.

Suspensii cu sulfamide

Administrarea sulfamidelor sub formă de suspensie este considerată calea de preferat, deoarece se asigură o acţiune mai eficace, comparativ cu alte preparate, absorbţia făcîndu-se mai rapid. În plus preparatele sub formă de suspensii sînt acceptate de bolnavi, în special de copii, administrarea făcîndu-se mai uşor şi mai corect.

Scanned with OKEN Scanner

— Suspensie de sulfametoxidiazină:

Sulfametoxidiazină (sulfametin)	5 g
Glicerol	5 g
Tinctură de portocale	5 g
Sirop de C.M.C. sodică	85 g
Apă la	100 ml

Se pulverizează fin la mojar sulfametoxidiazina, se triturează cu glicerolul și după omogenizare se adaugă pe rînd siropul de C.M.C. sodică, tinctura de portocale, apa și se agită. O linguriță de suspensie 5% conține 500 mg sulfametoxidiazină.

Sulfametin. Sub denumirea de sulfametin industria de medicamente prepară suspensie 5% pentru uz pediatric ce conține sulfametin 5 g, cacao 6,5 g, tween 80 — 0,25 g, nipagin 0,07 g, nipasol 0,03 g, vanilină 0,10 g, alcool 0,08 g, zaharină sodică 0,30 g, zahăr 73 g, apă pînă la 100 g.

Indicat în infecții urinare, infecții respiratorii, infecții intestinale.

O linguriță menzură cu 5 ml conține 0,25 g sulfametin.

Se administrează în special la copii mici și preșcolari datorită comodității administrării ei.

La sugarii de peste 3 luni se administrează în prima zi de tratament 0,02—0,03 g/kilocorp ca doză de atac și se administrează într-o singură priză. Doza de întreținere este de 0,01 g/kilocorp și se administrează de asemenea, o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

La copii de peste 1 an doza de atac este de 0,02 g/kilocorp, doza de întreținere fiind aceeași ca la sugari.

Suspensii antiacide

Suspensiile antiacide fac parte din medicația de uz intern folosită în stările de hiperaciditate care însoțesc de regulă boala ulceroasă.

Sucul gastric are un pH în jur de 0,9—1,5. În anumite boli, de exemplu ulcer, aciditatea fiind corozivă și iritantă, se impune utilizarea substanțelor antiacide destinate să neutralizeze efectele hipersecției gastro-duodenale.

Valoarea pH-ului trebuie adusă în general în jurul valorii 3,5—4. O neutralizare peste acest pH este nedorită, deoarece împiedică digestia gastrică.

— Gelul de hidroxid de aluminiu este o suspensie care conține echivalentul a 3,6—4,4 oxid de aluminiu (Al_2O_3%). Mai poate con-

Scanned with OKEN Scanner

ține glicerină, zahăr, zaharină, ulei de mentă și un agent conservant. Se folosește ca antiacid în doze de 15 ml de 4—6 ori pe zi.

— Gelul de hidroxid de magneziu, denumit și lapte de magneziu sau magmă de magnezie este o suspensie care conține 7—8,5 g hidroxid de magneziu Mg $(OH)_2$%. Suspensie albă opacă puțin vîscoasă. Se folosește ca antiacid în doze de 5—30 ml, doza uzuală ca antiacid fiind de 5 ml.

Bismut subnitric	5 g
Calciu carbonic	2,5 g
Extract de beladonă	0,10 g
Apă de mentă	100,00 g

Se prepară o pulbere compusă din azotat bazic de bismut și carbonat de calciu și se trece prin sita VII.

Pulberea se triturează apoi la mojar cu 5 ml apă de mentă și se aduce cantitativ în sticla de expediție.

Extractul de beladonă se triturează la mojar cu 2 ml apă de mentă și soluția rezultată se trece cantitativ în sticla de expediție peste suspensie. Se completează la greutate cu restul de apă.

În cazul folosirii agenților de suspensie, pulberea compusă se triturează cu cantitatea necesară de mucilag de gumă arabică 33% sau de metilceluloză 2% (5 g mucilag pentru 100 g vehicul). Amestecul omogen se diluează cu apă de mentă și se continuă prepararea ca mai sus.

Se prescrie ca antiacid și calmant în gastrite și ulcere gastrice.

Caolin	20 g
Pectină	1 g
Tragacanta	0,5 g
Acid benzoic	0,2 g
Zaharină sodică	0,1 g
Glicerină	2,0 g
Ulei de mentă	0,07 ml
Apă la	100,00 ml

Se prepară o dispersie din caolin și 50 g apă. Pectina, tragacanta și zaharina se triturează cu glicerina, se adaugă treptat restul de apă în care s-a dizolvat acidul benzoic și se amestecă pînă la răcire. Dispersia de caolin se aduce treptat și sub agitare peste mucilagul de tragacanta și pectină. Se adaugă uleiul de mentă și se completează la volum.

Alte suspensii pentru uz intern:

Anestezină	1
Apă de mentă	50
Apă diatilată la	100

Scanned with OKEN Scanner

Anestezina pulverizată la mojar se triturează cu 5 g mucilag de gumă arabică 33%. Se adaugă apoi treptat apa de mentă și apa distilată. Se trece cantitativ în sticla de expediție.

Ca agenți de suspensie se mai pot folosi și mucilagiile de metilceluloză 2%, alcool polivinilic 2%, alginat de sodiu 2%, în proporție de 5—10 g mucilag pentru 100 g vehicul.

Suspensie de acid acetilsalicilic. Pentru suspendarea acidului acetilsalicilic se recomandă tragacanta, metilceluloza, hidroxietilceluloza etc. Este indicat să se prepare o pulbere compusă care se amestecă cu apă la administrare. Astfel, a fost propus un amestec constituit din: acid acetilsalicilic 6 g, hidroxietilceluloză 1 g, nipagin 0,12 g, nipasol 0,02 g. În momentul întrebuințării se adaugă 56 ml apă distilată peste pulberea compusă pentru a obține 100 ml.

Suspensie de procainpenicilină. Procainpenicilina sub formă de particule cuprinse între 40 și 60 microni se suspendă într-un vehicul constituit din citrat de sodiu 10 g, gluconat de sodiu 25 g, sorbitul 40 g, zaharină sodică 0,5 g, ulei de mentă 0,02 ml, caolin 5 g, tragacanta 0,2 g, nipagin 0,625 g, nipasol 0,125 g, aromatizant, colorant, apă la 100 ml. Conservată la temperatură scăzută, suspensia se menține stabilă și poate fi folosită timp de 1 an.

Suspensii pentru uz extern

Suspensiile de uz extern au o întrebuințare largă. Se cunosc și sub numele de pensulații uscate deoarece se administrează după agitare prin întindere pe piele (uneori cu o pensulă). După evaporarea vehiculului rămîne pe piele un strat fin, aderent, constituit din pulberi insolubile.

Cel mai frecvent tip de astfel de suspensii este suspensia formată din talc, oxid de zinc, apă și glicerină în părți egale. În faza lichidă se poate include alcool, soluții de sorbitol 70% etc. Faza dispersată poate fi constituită în afară de oxid de zinc și talc, din oxid de magneziu, carbonat de magneziu și chiar substanțe medicamentoase.

Un exemplu de astfel de suspensie este reprezentat de formula:

Oxid de zinc	250 g
Talc	250 g
Glicerol	125 g
Apă	375 g

Pulberea compusă din oxid de zinc și talc, trecută prin sită, se triturează cu amestecul de apă și glicerină adăugat treptat pînă

Scanned with OKEN Scanner

la omogenizare. Proporţia de substanţă dispersată depăşind 20% numai este necesar adaosul agenţilor de stabilizare.

În formula care urmează, pentru a asigura stabilitatea sistemului se pot folosi agenţi de dispersie: metilceluloză, alginat de sodiu, alcool polivinilic sub formă de mucilagii.

Oxid de zinc	aa	5 g
Talc		
Glicerol		30 g
Apă distilată la		100 g

Oxidul de zinc şi talcul se triturează cu amestecul de apă şi glicerol adăugat treptat. Parte din oxidul de zinc trece în hidroxid de zinc, precipitat fin coloidal, care rămîne în suspensie un timp mai îndelungat.

Se prescrie extern ca sicativ şi calmant în diferite afecţiuni ale pielii.

Suspensie cu sulf

Sulf	2 g
Glicerol	5 g
Alcool	5 g
Apă la	100 g

Sulful se triturează în mojar cu alcoolul, apoi se adaugă glicerolul şi apa. Sulful precipitat este hidrofob şi astfel atunci cînd este dispersat în apă o parte flotează la suprafaţa apei. Pentru a evita flotarea sulfului se recomandă umectarea cu alcool sau amestec de apă, glicerol, alcool. Umectarea sulfului se poate face şi cu tinctură quilaia, trietanolamină, tween 80 etc. Se utilizează în dermatologie, în acnee, ca antiseboreic.

Camfor	3 g
Sulf	12,5 g
Alcool 90°	4 g
Apă de calciu la	100 g

Sulful se triturează cu amestecul constituit din camfor şi alcool dispersat în 25 ml mucilag de metilceluloză. Se adaugă apoi treptat apa de calciu.

EMULSII

Emulsiile *(emulsiones)* sînt preparate farmaceutice obţinute din 2 lichide nemiscibile, dispersate şi stabilizate cu ajutorul emulgatorilor.

Scanned with OKEN Scanner

În F.R. IX monografia de emulsii se referă numai la emulsiile de uz intern *Emulsiones ad usum internum*. Acestea sînt constituite dintr-un ulei medicamentos sau un alt lichid nemiscibil cu apa dispersat sub formă de picături foarte fine cu ajutorul unui emulgator de tipul U/A.

În farmacie sînt socotite emulsii preparatele lichide, deși și o serie de preparate moi, cum sînt unele unguente sau supozitoare sînt constituite tot din 2 faze nemiscibile, stabilizate cu ajutorul emulgatorilor.

Emulsionarea este determinată de necesitatea realizării unui amestec intim al componentelor nemiscibile (asocieri de uleiuri cu apă sau soluții apoase).

Prin emulsionare se asigură administrarea mai ușoară, absorbția directă a uleiurilor sau grăsimilor, mascarea gustului neplăcut al unor lichide sau substanțe medicamentoase insolubile în apă, dar solubile în ulei.

CLASIFICAREA EMULSIILOR

I. O clasificare tradițională împarte emulsiile după *proveniență*, în emulsii naturale și emulsii artificiale. Emulsiile naturale sînt laptele, sucuri sau exsudate ale unor plante. Emulsii naturale sînt denumite de obicei cele obținute din semințe care conțin uleiuri, de unde și denumirea emulsii de semințe.

Emulsiile artificiale sînt obținute prin adăugarea unor emulgatori și sînt denumite și emulsii uleioase sau false.

II. După *modul de întrebuințare* emulsiile se pot clasifica în emulsii pentru uz intern, emulsii pentru uz extern și emulsii parenterale.

III. După structura dispersiei se deosebesc emulsii de tipul ulei în apă și apă în ulei care se caracterizează după cum urmează:

— tipul I: U/A, emulsie ulei în apă;

— tipul II: A/U, emulsie apă în ulei.

Primele se folosesc mai ales pentru uz intern, iar celelalte pentru uz extern.

COMPOZIȚIA UNEI EMULSII

Emulsiile sînt formate din 2 faze lichide care nu se amestecă una cu alta. Particulele de lichid divizate fin și repartizate uniform în cealaltă fază constituie faza dispersată, denumită și fază discon-

Scanned with OKEN Scanner

tinuă sau fază internă. Lichidul în care faza internă este dispersată reprezintă mediul de dispersie (fază continuă, externă sau faza de legătură).

Primele emulsii fiind constituite din apă şi ulei s-au menţinut expresiile: „fază apoasă" şi „fază uleioasă".

Faza apoasă poate fi constituită din apă sau din lichide miscibile cu apa (alcool, glicerol etc.), ca şi din amestecul acestora. Faza apoasă poate conţine substanţe medicamentoase solide dizolvate în apă, conservanţi, aromatizanţi, edulcoranţi.

Faza uleioasă constă din uleiuri fixe sau volatile. Poate conţine de asemenea medicamente dizolvate în ulei (fenol, camfor, timol, vitamine liposolubile, antiseptici şi antioxidanţi).

PROPRIETĂŢILE FIZICE ALE EMULSIILOR

Mărimea particulelor

Caracterele unei emulsii depind de gradul de dispersie (mărimea particulelor). Mărimea obişnuită a particulelor la emulsiile stabile este de 0,2—5 microni. Cu cît numărul particulelor mici este mai mare, cu atît mai stabile vor fi emulsiile.

O emulsie este fină cînd particulele dispersate au dimensiuni cuprinse între 0,25 şi 5 microni şi grosieră dacă particulele sînt cuprinse între 5 şi 10 microni.

Proprietăţi optice

Aspectul opac al unei emulsii provine din indicii de refracţie diferiţi ai celor 2 faze şi este dependent de concentraţia fazei dispersate.

Indiferent de indicii de refracţie, cînd mărimea picăturilor este sub 0,5 microni se obţin sisteme transparente.

Vîscozitatea

Vîscozitatea emulsiilor este determinată de vîscozitatea fazei externe, vîscozitatea fazei interne, concentraţia şi mărimea particulelor fazei disperse, natura emulgatorului.

Vîscozitatea unei emulsii este determinată de vîscozitatea fazei externe, deoarece există o relaţie directă între vîscozitatea unei emulsii şi aceea a fazei externe. Vîscozitatea fazei externe este

Scanned with OKEN Scanner

condiționată de vîscozitatea lichidului ca atare, de emulgatori, pseudoemulgatori și alte substanțe dizolvate în ea.

În raport cu vîscozitatea fazei externe, vîscozitatea fazei interne are un rol relativ redus, mai ales la emulsiile diluate. Vîscozitatea emulsiilor este influențată în măsură mai mare de concentrația fazei interne; crește cu concentrația fazei disperse mai încet la început, apoi se mărește treptat pînă la o valoare maximă, după care apare în mod obișnuit fenomenul de inversiune a fazelor.

Cît privește influența mărimii particulelor, emulsiile cu aceeași concentrație a fazei interne, dar cu grade diferite de dispersie, sînt cu atît mai vîscoase cu cît finețea dispersiei este mai mare.

FORMAREA ȘI STABILIZAREA EMULSIILOR

Dacă se amestecă prin agitare ulei cu apă se observă că dispersia care se formează nu este stabilă. Particulele formate prin divizarea masei uleioase se reunesc rapid și se reconstituie cele două straturi inițiale.

Lucrul mecanic efectuat pentru formarea emulsiei provoacă o creștere mare a suprafeței de separație dintre cele două lichide și sistemul capătă o rezervă mare de energie superficială liberă și devine termodinamic nestabil.

Sistemul tinde să treacă la forma stabilă prin micșorarea rezervei de energie liberă, care se poate realiza, fie prin micșorarea tensiunii superficiale, fie prin micșorarea suprafeței de separație.

Dacă nu se intervine cu un emulgator care să micșoreze tensiunea superficială, atunci în repaus se produce procesul spontan de separare al fazelor. Așa se explică acțiunea unor substanțe tensioactive naturale sau sintetice care prezintă o structură specială. Moleculele acestora au un caracter amfipatic, adică sînt constituite din două feluri de grupări: hidrofile (—OH, —COO^-—NH_2—O^- etc.) solubile în apă și grupe hidrofobe, care nu au afinitate față de apă, dar se solvatează în ulei (lanțuri hidrocarbonate) formate din grupe ca —CH_3, —CH_2=CH_2=CH—, —C_6H_5.

O asemenea substanță introdusă într-un sistem de 2 faze tip apă și ulei se va orienta la interfața dintre faze astfel încît grupările hidrofile se solvatează în faza apoasă iar cele lipofile se solvatează în faza uleioasă. În consecință, pe suprafața picăturilor de ulei tensiunea dintre faze se micșorează, fapt care asigură procesul de emulsionare a uleiului. Emulgatorul se adsoarbe deci la interfață și formează un film, condiție prealabilă scăderii tensiunii superficiale. Acest film orientat la interfață este ca o punte de legă-

Scanned with OKEN Scanner

tură între cele două faze și prezintă 2 tensiuni interfaciale, una față de faza apoasă, cealaltă față de fața uleioasă.

Dacă emulgatorul este totodată și un electrolit, acțiunea sa stabilizantă se intensifică datorită adsorbției ionice selective și prin formarea unor straturi electrice duble în jurul particulelor.

De exemplu, într-o emulsie U/A stabilizată cu săpun, particulele vor fi în mod efectiv acoperite cu o manta cu sarcini negative datorită ionilor $—COO^-$. În emulsiile stabilite cu agenți cationici va fi prezentă o sarcină pozitivă.

În cazul emulsiilor A/U, stabilizate cu agenți tensioactivi neionici, sarcina picăturilor poate fi atribuită diferenței de polaritate între ionii de H^+ și OH^- ai apei. Ionii OH^-, mai puternic polarizați, se fixează la suprafața uleiului, în timp ce ionii de hidrogen furnizează sarcină pozitivă apei.

Alte substanțe (coloizii hidrofili) acționează prin capacitatea de a mări vîscozitatea fazei externe. Aceste substanțe acționează mai mult ca stabilizanți și sînt denumite și pseudoemulgatori.

Prin diluare emulsia se separă datorită scăderii vîscozității mediului de dispersie.

Stabilitatea fizică a emulsiilor (ecremare, dezemulsionare, inversare)

O emulsie este stabilă dacă își menține nemodificată starea inițială. În timp însă pot să apară fenomene de instabilitate datorită aglomerării particulelor fazei disperse.

Instabilitatea emulsiilor se poate manifesta prin ecremare, inversiune și rupere (dezemulsionare).

Ecremarea sau cremarea constă în separarea emulsiei în 2 emulsii, în care una este mult mai bogată decît cealaltă în particule dispersate. În mod obișnuit emulsia mai bogată (crema) se ridică la suprafață (smîntînire), există însă și posibilitatea ca faza mai bogată să se lase la fund. În ambele cazuri fenomenul este reversibil, emulsia originară putînd fi restabilită prin agitare.

Inversarea fazelor este o formă specială de instabilitate în care se schimbă tipul de emulsie din tipul U/A în tipul A/U sau viceversa.

Dacă la o emulsie U/A stabilizată cu un săpun de sodiu se adaugă un exces de ioni de calciu, emulsia ulei-apă se transformă în emulsie A/U. Prin adaosul unui nou exces de ioni de sodiu se poate reveni la sistemul U/A.

Scanned with OKEN Scanner

Dezemulsionarea sau ruperea emulsiei este separarea completă a acesteia în cele 2 faze constitutive. În primul stadiu al dezemulsionării — floculareа — are loc o agregare a particulelor. Acest proces este adesea reversibil, prin agitare emulsia se reface.

Floculareа este însoțită de coalescență — al doilea stadiu de dezemulsionări, cînd agregatele se aglomerează pînă la separarea completă a fazelor.

EMULGATORI

Așa după cum s-a arătat, ca un sistem dispers lichid-lichid să devină o emulsie, este necesară intervenția unui emulgator.

Alegerea emulgatorului este dependentă în primul rînd de tipul de emulsie care se prepară. Emulgatorii trebuie să îndeplinească o serie de condiții:

— să favorizeze formarea și stabilitatea emulsiilor;

— să fie activi în concentrații mici (1—2%);

— să nu aibă acțiune farmacodinamică, gust sau miros neplăcut;

— să fie compatibili cu substanțele medicamentoase la care se asociază;

— să fie stabili, fără diminuarea activității emulsionante în timp;

— să nu fie sensibili la acțiunea microorganismelor.

Clasificarea emulgatorilor

Clasificarea emulgatorilor se poate face după mai multe criterii: tipul de emulsie pe care îl formează, proveniența, comportarea la disocierea electrolitică, structura chimică etc.

1. După tipul de emulsie pe care îl determină emulgatorii pot fi de tipul A/U sau de tipul U/A.

2. După proveniență emulgatorii pot fi naturali (gume rezine, ceruri), produse naturale modificate și produse de sinteză.

3. După comportarea la disocierea electrolitică emulgatorii se clasifică în: emulgatori anionactivi, cationactivi, neionogeni și amfoteri.

4. După structura chimică emulgatorii pot fi: hidrați de carbon, alcooli, acizi, esteri, compuși cuaternari de amoniu etc.

Scanned with OKEN Scanner

5. După rolul în formarea și stabilizarea emulsiilor: emulgatori propriu-ziși care pot singuri să asigure formarea și stabilizarea emulsiilor.

Pseudoemulgatori, substanțe cu rol secundar, acțiunea lor stabilizantă se asociază cu aceea a unui emulgator propriu-zis.

Emulgatori anionactivi

Săpunuri. Se obțin prin saponificarea materiilor grase de natură animală sau vegetală cu ajutorul alcaliilor, cînd rezultă săpunuri moi sau tari.

Săpunurile monovalente dau emulsii U/A, iar săpunurile polivalente emulsii de tipul A/U. Datorită gustului neplăcut și efectului catartic, săpunurile nu se pot utiliza la preparatele de uz intern.

Săpunuri alcaline. Sînt săpunuri cu formula generală RCOOMe în care R este un radical al unui acid gras iar Me—sodiu, potasiu, amoniu. Se obțin adesea extemporaneu prin interacțiunea dintre NaOH, KOH, NH_4OH și un acid gras.

Produc emulsii U/A stabile adăugînd săpunurile ca atare la cele două faze, sau pot lua naștere în timpul preparării emulsiei. În acest caz, se dizolvă acidul gras în ulei și alcaliul în apă.

Emulsiile preparate cu săpunuri spumifică datorită tensioactivității și sînt instabile la pH acid care descompune emulgatorul eliberînd acizii grași liberi lipsiți de proprietăți emulgatoare.

Săpunurile monovalente sînt incompatibile cu sărurile de calciu care provoacă precipitarea lor, de unde și precipitarea spumei de săpun în prezența apelor dure datorită formării sărurilor de calciu insolubile.

Obișnuit în farmacie se folosește săpunul constituit din stearat de sodiu denumit și săpun medicinal.

Se prezintă ca o pulbere albă sau slab gălbuie, grasă la pipăit, cu miros și gust de săpun.

Săpunul de potasiu *(Sapo Kalinus).* F.R. IX, obținut în urma reacției de saponificare a uleiului de in cu hidroxid de potasiu. Masă moale, galben-brună, sau slab verzuie, transparent în strat subțire, cu miros caracteristic. Conține 40—45% acizi grași.

Săpunurile de sodiu și potasiu sînt recomandate pentru emulsionarea uleiurilor fixe și volatile. Cu 1 g săpun de sodiu se pot emulsiona 20—30 g ulei volatil și 40—50 g ulei fix, în timp ce cu 1 g săpun de potasiu se pot emulsiona 1—2 părți ulei volatil sau 2—3 părți ulei fix.

Scanned with OKEN Scanner

Săpunuri metalice. Au formula generală $\begin{matrix} R-COO \\ R-COO \end{matrix}>Me$, în care Me este un metal polivalent (Ca, Zn, Mg, Al) iar R un radical hidrocarbonat. Produc emulsii de tipul A/U.

Se deosebesc de săpunurile alcaline prin aceea că sînt insolubile în apă, dar solubile în ulei. Săpunurile metalice sînt sensibile la valori scăzute de pH, chiar acizii slabi putînd provoca separarea lor din soluţii.

Stearatul de calciu, emulgator de tipul A/U ia naştere „in situ" în liniamentul oleocalcar, în urma reacţiei dintre acidul stearic din uleiul vegetal şi soluţia de hidroxid de calciu.

Săpunuri organice. Sînt derivaţi de acizi graşi şi baze organice.

Săpunuri de *trietanolamină*. Produc emulsii de tipul U/A. Cele mai folosite sînt oleatul şi stearatul de trietanolamină. Au utilizare largă la preparatele de uz extern, în industria cosmetică pentru loţiuni, creme, în proporţie de 3—5% faţă de ulei.

Compuşi sulfataţi şi sulfonaţi

Sînt substanţe care rezultă din esterificarea acizilor graşi, ca acidul sulfuric (compuşi sulfataţi) sau cu acidul clorosulfonic (compuşi sulfonaţi).

Laurilsulfatul de sodiu. Este un derivat sulfatat compus. Se obţine prin esterificarea alcoolului lauric cu acid sulfuric, după care se neutralizează cu hidroxid de sodiu. Este utilizat ca emulgator U/A în emulsii cosmetice.

Dintre compuşii sulfonaţi mai utilizaţi sînt: dioctilsulfosuccinatul de sodiu (Aerosol OT) tensioactiv puternic, utilizat ca emulgator primar în unguente şi emulsii; igepon T, utilizat ca detergent şi spumifiant, emulgator U/A.

Emulgatori cationactivi

Sînt substanţe cu acţiune detergentă puternică, utilizate mai ales ca bactericizi şi mai puţin ca emulgatori. Cei mai importanţi emulgatori cationactivi sînt sărurile cuaternare de amoniu.

Solubili în apă, dau soluţii neutre sau alcaline, sînt stabili în prezenţa acizilor, alcaliilor şi electroliţilor.

Dintre aceşti compuşi pot fi citaţi: bromura de cetiltrimetilamoniu (cetavlon), clorura de dietilmetiloctilamoniu, bromura de cetilpiridiniu, clorura de benzalconiu, clorura de benzetoniu.

Scanned with OKEN Scanner

Prezintă, pe lîngă proprietăţile emulsive, putere bactericidă importantă, ceea ce îi face utilizabili în dezinfecţia părului, mîinilor, instrumentelor chirurgicale.

Emulgatori neionici

Emulgatorii neionici au o utilizare largă în practica farmaceutică. Sînt în cea mai mare parte polimeri sintetici sau semisintetici, care nu disociază şi au o stabilitate apreciabilă în prezenţa acizilor şi alcalilor.

Se caracterizează prin prezenţa în moleculă a unei porţiuni hidrofile şi a alteia hidrofobe.

În funcţie de natura, orientarea şi numărul grupărilor hidrofile şi hidrofobe, emulgatorii neionici pot fi:

1. substanţe cu caracter pronunţat hidrofob;
2. emulgatori care produc emulsii de tip A/U;
3. emulgatori care produc emulsii U/A;
4. substanţe cu caracter pronunţat hidrofil.

Esterii glicerinei cu acizi graşi. Monostearatul de gliceril. Este slab emulgator dar, asociat cu un emulgator primar dă rezultate foarte bune. În comerţ se găseşte sub formă de amestecuri cu săpunuri, constituind produse ceroase. Aşa de exemplu, monostearatul de gliceril — teginul care este solid, asemănător cu ceara şi acţionează ca stabilizator pentru emulsii U/A şi A/U.

Esteri ai acizilor graşi cu sorbitanul

Din această grupă fac parte emulgatorii de tipul A/U cunoscuţi sub numele de spanuri. Se obţin prin esterificarea parţială a sorbitanului cu acizi graşi.

În funcţie de acidul gras care poate fi lauric, palmitic sau stearic, rezultă produşi cu proprietăţi diferite care pot fi lichizi, moi sau solizi. Compuşii sînt numerotaţi, span 20, 40, 60, 80, 83—85, numărul este ales convenţional şi desemnează natura acidului (20 pentru acidul lauric, 40 pentru acidul palmitic, 60 pentru acidul stearic, 80 pentru acidul oleic).

Prin esterificarea grupelor OH reziduale cu polietilenglicol, ceea ce se realizează practic prin acţiunea oxidului de etilen, se obţin produsele denumite polisorbaţi sau tweenuri.

Polisorbaţii sînt numerotaţi la fel ca spanurile şi corespund în ordine aceloraşi acizi. Sînt excelenţi emulgatori U/A, produc emulsii stabile la variaţii de pH şi faţă de electroliţi.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de valoarea HLB (raportul între grupările hidrofile şi hidrofobe) agenţii cu număr HLB de la 4—6 sînt potriviţi ca emulgatori pentru emulsii A/U, în timp ce cei cu număr HLB de la 8 la 18 sînt indicaţi pentru prepararea emulsiilor U/A.

În farmacopee figurează tweenul 80 — amestec de monoesteri ai acidului oleic cu sorbitani esterificaţi cu polietilenglicol. Lichid galben pînă la galben-brun, vîscos, cu miros slab caracteristic şi gust amar.

Polietilenglicolii

Produşi de polimerizare a oxidului de etilen de tipul HO—CH_2—(CH_2—O—CH_2)$_n$—CH_2—OH.

Compuşii cu greutate moleculară medie, între 200—600 sînt lichizi, vîscoşi. Produsele cu greutate moleculară mai mare sînt moi sau solide, albe sau alb-gălbui, cu miros slab particular şi aproape fără gust.

F.R. IX prezintă tabelar tipurile de polietilenglicoli (de la 200 . . . 6 000).

Sînt emulgatori de tipul U/A. Se folosesc mai ales ca stabilizanţi de emulsie cînd acţionează prin mărirea vîscozităţii mediului.

Alcoolul polivinilic

Datorită proprietăţilor sale de a mări vîscozitatea fazei apoase şi de a acţiona ca un coloid protector, alcoolul polivinilic poate fi folosit ca emulgator şi agent de stabilizare al emulsiilor.

Fiind solubil în apă, favorizează formarea emulsiilor U/A. Este folosit pentru a emulsiona uleiul de parafină, uleiul de ricin, bromoform; 1,5% alcool polivinilic poate emulsiona 30% ulei de parafină.

Emulgatori naturali modificaţi

Dintre produşii naturali modificaţi citäm derivaţii de celuloză ca: metilceluloza, carboximetilceluloza etc.

Metilceluloza. Ca emulgator, metilceluloza se foloseşte totdeauna sub formă de mucilag cu care se obţine emulsia primară. Acţionează mai ales ca stabilizator de emulsii decît ca emulgator propriu-zis.

Emulsiile preparate cu metilceluloză trebuie totdeauna trecute printr-un omogenizator mecanic. Sub formă de mucilag 2% se folo-

Scanned with OKEN Scanner

seşte la prepararea emulsiei de ulei de ricin. Mucilagiile 5—10% au dat rezultate bune la prepararea emulsiilor de ulei de peşte şi de parafină.

Carboximetilceluloza. Emulgator U/A, dă însă emulsii mai puţin stabile decît metilceluloza. Se foloseşte mai mult ca agent stabilizator de emulsii.

Emulgatori naturali

Guma arabică. Este emulgatorul cel mai folosit în cadrul farmaciei de oficină. Permite realizarea extempore a emulsiilor U/A. Pentru prepararea emulsiilor se foloseşte guma arabică atît sub formă de pulbere cît şi sub formă de mucilag. Ca emulgator acţionează prin formarea unui film coloidal protector şi prin mărirea vîscozităţii. Emulsiile preparate cu gumă arabică sînt stabile în limite largi de pH (2—10). Este sensibilă la concentraţii mari de electroliţi şi incompatibilă cu săpunul din cauza ionilor de calciu din arabină-constituentul principal care se găseşte sub formă de arabinat de calciu.

Un gram de gumă arabică poate emulsiona 4 g (ulei vegetal, animal sau mineral), 2 părţi ulei esenţial şi o parte oleorezină.

Emulsiile preparate cu gumă arabică pot fi invadate cu microorganisme, de aceea se recomandă adaosul de conservanţi.

Tragacanta. Emulgator U/A, este folosită mai ales ca stabilizant de emulsii. Cel mai adesea se asociază cu guma arabică. Acţionează prin mărirea vîscozităţii şi producerea filmului protector. Emulsiile sînt grosiere, de aceea necesită omogenizarea ulterioară emulsionării.

Prin asocierea tragacantei cu guma arabică în proporţie de 1 parte tragacanta pentru 9 părţi gumă arabică, se obţin emulsii mai fine. Pentru prepararea emulsiilor se foloseşte gelul glicerinat în concentraţie de 5%. Un gram de tragacanta poate emulsiona 20—40 g ulei. Emulsiile preparate cu tragacanta sînt stabile în mediu neutru şi instabile în mediu alcalin. Sînt uşor invadate de microorganisme, de aceea se recomandă adaosul de nipaderivaţi 0,1%.

Alginatul de sodiu. Datorită vîscozităţii pe care o imprimă fazei externe, proprietăţilor de coloid protector şi tensioactive, alginatul de sodiu se foloseşte ca emulgator U/A. În concentraţie de 1% poate emulsiona o cantitate egală de ulei de peşte sau ulei vegetal. Se foloseşte mai ales ca stabilizant de emulsii, alături de alţi emulgatori (de exemplu împreună cu guma arabică în emulsia de ulei de parafină sau de ricin).

Scanned with OKEN Scanner

Pectina se folosește singură sau asociată cu alți emulgatori. Poate înlocui guma arabică în unele emulsii farmaceutice (0,10 g pectină pentru 1 g gumă arabică).

Agar-agarul, ca emulgator, se folosește sub formă de mucilag încălzit la 60°C și astfel se adaugă fazei uleioase care conține emulgatorul primar. Este utilizat pentru emulsionarea uleiului de parafină. Asociat cu guma arabică și tragacanta stabilizează emulsiile de ulei de pește.

Emulgatori de origine animală

Gălbenușul de ou, emulgator de tipul U/A. Se folosește gălbenușul de ou proaspăt, transformat prin triturare în pastă și strecurat prin tifon pentru a îndepărta filamentele de albumină. Se adaugă apoi uleiul în cantități mici triturînd pînă la emulsionare. O parte de gălbenuș de ou poate emulsiona 8 părți de ulei fix, 4 părți de ulei volatil și 2 părți oleorezine.

În timp, emulsiile preparate cu gălbenuș de ou capătă un miros și un gust neplăcut; de aceea se recomandă să se adauge conservanți: 10—20% alcool, 0,25% acid benzoic sau *benzoat de sodiu*.

Gelatina. Gelatina animală este produsul de degradare și hidroliză acidă la pH 4,7 sau alcalină la pH 8 a colagenului animal purificat și înnălbit.

Emulgator de tipul U/A se utilizează în proporție de 0,5% și își exercită acțiunea emulgatoare prin viscozitatea pe care o imprimă fazei externe. Prelucrarea emulsiilor se realizează la cald; se dizolvă gelatina la 50°C, se adaugă uleiul în mici porțiuni și se omogenizează. Se evită utilizarea unor cantități mari de gelatină căci soluțiile pot da prin răcire un gel rigid.

Dependent de modul de preparare distingem tipul A și tipul B (pharmagel A și pharmagel B). Pharmagelul A se folosește la prepararea emulsiilor cu substanțe cu reacție acidă și pharmagelul B se preferă la prepararea emulsiilor cu substanțe cu reacție alcalină.

Laptele praf este un emulgator natural U/A, cazeina fiind agentul emulgator. Se folosește în proporții de 5—10%, fie adăugînd uleiul la dispersia de lapte praf cînd se obține emulsia U/A vîscoasă și stabilă, fie adăugînd dispersia de lapte praf peste faza uleioasă cînd se obține o emulsia A/U mai puțin stabilă.

Lecitina. Masă galbenă pînă la brun obținută din celulele animale sau vegetale în ale căror nuclei se găsește. Se folosește fie lecitina din gălbenușul de ou, fie lecitina din soia sau din țesutul nervos. Lecitinele produc atît emulsii A/U cît și emulsii U/A. Fiind solubilă în alcool, permite obținerea de emulsii de ulei de ricin, uleiuri

Scanned with OKEN Scanner

eterice, camfor, mentol prin metoda solventului comun (emulgatorul și substanța de emulsionat se dizolvă în alcool și apoi se adaugă treptat faza apoasă agitînd). În general, pentru prepararea emulsiilor se hidratează lecitina cu o parte egală de apă, după care se adaugă uleiul în mici porțiuni sub agitare.

Lanolina se obține prin extracția și purificarea lipidelor de pe lîna de oaie. Conține alcooli superiori acizi, steroli. Lanolina este un emulgator și un stabilizator de emulsii A/U.

Colesterolul. Favorizează formarea emulsiilor de tipul A/U. Mai rar folosit singur, de obicei se asociază cu alcooli superiori.

Acizi biliari și săruri biliare. Glicolatul și taurocolatul de sodiu, emulgatori U/A joacă un rol important în metabolismul grăsimilor pe care le emulsionează și astfel ușurează resorbția lor.

Pulberi insolubile

Unele substanțe insolubile pot interveni ca stabilizanți ai emulsiilor. Astfel se pot prepara emulsii stabile U/A folosind hidroxizi de metale grele (Al, Fe, Mg, Ca) proaspăt precipitați sau emulsii A/U cu ajutorul cărbunelui animal, rezinelor sau argilelor.

Pentru a manifesta acțiune emulsionantă, solidele trebuie să se acumuleze la interfața celor două lichide. Localizarea particulelor depinde de umectarea preferențială pentru ulei sau pentru apă.

Agenții mai bine umectați de apă decît de ulei tind să formeze emulsii de tipul U/A (argilă, bentonită), în timp ce cei cu afinitate mai mare față de ulei decît față de apă favorizează emulsii de tipul A/U (cărbune animal, grafit, pigmenți de anilină).

Bentonita — silicat hidratat de aluminiu ($Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$). Dependent de modul de lucru se pot obține emulsii A/U sau U/A. Astfel, adăugînd uleiul la dispersia de bentonită se obține o emulsie U/A; procedînd invers (adăugînd apa la amestecul de ulei și bentonită) se obține o emulsie A/U.

Veegum este o bentonită purificată. Emulgator hidrofil folosit la prepararea emulsiilor U/A, datorită capacității de a îngroșa faza externă, naturii puternic hidrofile și activității coloidale protectoare. În concentrații foarte mici, 1%, singur sau asociat cu agenți tensioactivi anionici sau neionici, favorizează emulsionarea unei game variate de grăsimi, uleiuri vegetale și minerale. Se folosește la prepararea emulsiilor cosmetice, loțiunilor pentru mîini, cremelor de bărbierit, șampoanelor, coldcremelor.

Scanned with OKEN Scanner

PREPARAREA EMULSIILOR

O emulsie nu poate rezulta decît în urma unei acțiuni mecanice (agitare, triturare). Lichidul care formează faza internă trebuie dispersat în faza externă sub forma unor globule cît mai mici pentru a realiza o distribuție cît mai uniformă a acestora. Prepararea și stabilitatea emulsiilor depinde în cea mai mare măsură de acțiunea mecanică. Procedeul de emulsionare este dependent de modul de asociere a emulgatorului cu cele 2 faze lichide.

La prepararea emulsiilor în farmacie sînt aplicate de obicei două metode: metoda gumei uscate și metoda gumei umede.

Metoda gumei uscate, cunoscută și sub numele de „metoda continentală", este folosită pentru prepararea emulsiilor U/A și se aplică cînd se folosește guma arabică ca emulgator.

Metoda constă în realizarea mai întîi a emulsiei primare, care este constituită din 4 părți ulei fix, 2 părți apă și o parte gumă arabică, de unde și denumirea de metoda „4-2-1".

Se amestecă într-un major uscat uleiul cu guma fin pulverizată pînă se obține un amestec omogen. Se adaugă apoi dintr-o dată 2 părți apă și amestecul se triturează rapid cca 3 minute. Triturarea energică se continuă pînă la obținerea unei paste albe vîscoase, care constituie emulsia primară. În acest moment se aude un sunet caracteristic și emulsia are un aspect lucios, uniform. Cînd „se taie" emulsia este mai puțin uniformă, capătă un aspect perlat datorită picăturilor de ulei liber.

În timpul preparării este necesar să se evite împrăștierea lichidului pe pereții mojarului. Se recomandă folosirea unui mojar cu fundul plat, cu pereții aproape verticali și de 3—4 ori mai mare decît volumul emulsiei prescrise.

După prepararea emulsiei primare se adaugă restul de apă treptat și sub agitare. În această cantitate de apă se dizolvă substanțele solubile: substanțe medicamentoase, corectori de gust sau conservanți. Dacă în prescripție figurează și substanțe solubile numai în ulei, acestea se vor adăuga fazei uleioase înainte de a începe emulsionarea.

O problemă de maximă importanță o constituie respectarea proporțiilor 4-2-1. Această proporție este valabilă numai pentru emulsiile preparate cu gumă arabică. Dacă se folosește tragacanta proporția devine 40-20-1. Pentru emulsionarea uleiurilor volatile, cantitățile folosite vor fi date de raportul 2-2-1 în cazul folosirii gumei arabice și 20-20-1 dacă se folosește tragacanta.

Metoda gumei umede, cunoscută și sub numele de metoda en-

Scanned with OKEN Scanner

gleză, se deosebește de metoda gumei uscate prin aceea că agenții de emulsionare sînt folosiți totdeauna sub formă lichidă: mucilag de gumă arabică, de metilceluloză, gălbenuș de ou etc. Proporțiile de ulei, apă și gumă sînt aceleași ca și la metoda continentală. Se realizează mai întîi mucilagul omogen prin amestecarea gumei cu apă, după care se adaugă uleiul în mici porțiuni, triturînd după fiecare adăugare. Pentru a evita formarea de grunji în cazul folosirii gumei arabice pulbere se recomandă umectarea gumei cu o cantitate mică de alcool sau glicerină înainte de a adăuga apa.

Dacă la prepararea emulsiei primare nu s-a adăugat cantitatea de apă necesară, emulsia devine prea vîscoasă și se taie. În acest caz emulsia se lasă cîteva minute în repaus și apoi se adaugă cîteva picături de apă și se continuă triturarea și adăugarea uleiului.

Cînd se adaugă o cantitate mai mare de apă, emulsia devine prea fluidă, ceea ce face imposibilă emulsionarea ulterioară a uleiului. În acest caz se prepară o nouă cantitate de mucilag proaspăt peste care se aduce treptat emulsia tăiată. După prepararea emulsiei primare se procedează în continuare ca în cazul preparării emulsiei după metoda gumei uscate.

Metoda gumei umede se folosește totdeauna cînd agentul emulgator nu se găsește sub formă uscată, pulverizată și este avantajoasă cînd faza uleioasă este vîscoasă.

În practica farmaceutică mai sînt aplicate o serie de metode cum sînt: metoda borcanului, metoda seringii, metoda solventului comun.

Metoda flaconului (borcanului). Operația de emulsionare se realizează în flacon sau borcan de unde și numele modului de preparare. Se aplică mai ales pentru emulsionarea uleiurilor volatile. Uleiul împreună cu emulgatorul se introduc într-un flacon uscat. Peste amestecul omogen se adaugă deodată cantitatea de apă egală cu cantitatea de ulei și se agită energic pînă la formarea emulsiei primare, care se diluează apoi cu restul de apă adăugat treptat.

Metoda seringii. Această metodă se aplică numai la prepararea cantităților mici de emulsii. Peste amestecul omogen de gumă și ulei se adaugă apă, amestecul se aspiră apoi într-o seringă, după care se împinge afară. Operația se repetă de 6—7 ori. Guma trebuie să fie fin pulverizată și bine triturată cu uleiul pentru a nu se astupa orificiul seringii.

Metoda solventului comun. Se aplică la prepararea emulsiilor U/A și numai atunci cînd faza de dispersat și emulgatorul sînt solubile în același solvent. Soluția rezultată se diluează cu apa adăugată treptat. Faza nemiscibilă va separa din soluție în particule foarte fine în prezența emulgatorului.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda solventului comun are însă un domeniu de aplicare restrîns din cauză că numărul de substanțe active și emulgatori ce se pot dizolva în același solvent este destul de mic.

CAUZE DE NEREUȘITĂ ALE EMULSIILOR

O emulsie nu reușește sau are o stabilitate limitată atunci cînd se utilizează un agent de emulsionare neadecvat sau în cantitate prea mică. O emulsie poate fi compromisă ca urmare a unei reacții chimice sau acțiunii microorganismelor, ce descompune emulgatorul (prezența simultană a unui emulgator cationic și anionic sau a acizilor în emulsiile stabilizate cu săpun).

Folosirea unei tehnici de preparare nesatisfăcătoare sau a unei aparaturi neadecvate duce la obținerea de emulsii grosiere cu stabilitate limitată.

Nerespectarea ordinii de amestecare, diluarea emulsiei primare cu o fază necorespunzătoare duc de asemenea la nereușita emulsiilor.

Raportul fază-volum mai mare de 60% duce la emulsii instabile. Pentru reușita unei emulsii este necesară o concentrație optimă a fazei dispersate, cuprinsă între 40—60%. Creșterea sau scăderea accentuată a temperaturii poate avea de asemenea o influență negativă asupra stabilității emulsiilor. O creștere a temperaturii poate provoca o separare a fazelor mai ales cînd emulgatorul este sensibil la cald — agar-agar, lecitină, gelatină.

Înghețarea și dezghețarea sînt alți factori care au efect distructiv asupra emulsiilor. Cristalele de gheață formate din faza apoasă pot distruge pelicula interfacială de agent emulgator.

Electroliții în concentrații mari pot produce spargerea emulsiei datorită unui efect de salefiere a emulgatorului.

În timp unele emulsii se pot îngroșa, astfel încît nu mai curg. Acest proces de îngroșare a emulsiilor poate fi determinat de: folosirea unei cantități prea mari de agent stabilizant care conferă o consistență mare fazei externe, o concentrație prea mare de componente grase cu punct de topire ridicat, o omogenizare prea avansată și îndelungată, un raport fază-volum ridicat.

Aparatura

În farmacie se folosește frecvent mojarul și pistilul. Trebuie să se aleagă un mojar cu fundul plat și un pistil al cărui cap este de asemenea plat.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a realiza emulsii fine și pe scară industrială se recurge la aparatură mecanizată. Aparatele pentru emulsionare pot fi grupate în: a) aparate care realizează emulsionarea în două faze; b) aparate care omogenizează o emulsie grosieră preformată.

În prima categorie sînt incluse agitatoarele mecanice ale căror modele variază începînd de la dispozitive simple de amestecare for-

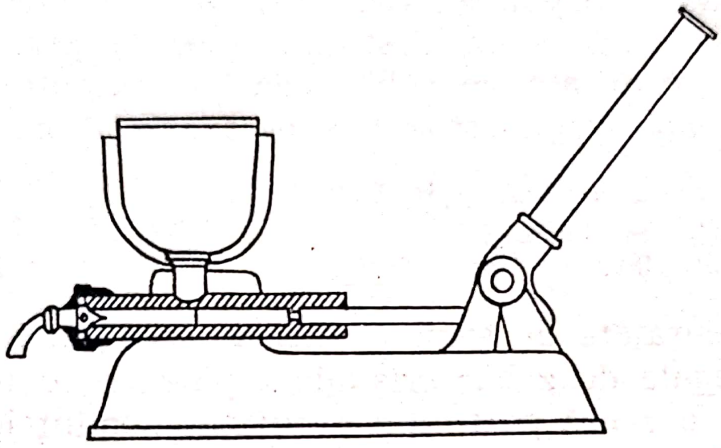


Fig. 45. — Omogenizator pentru emulsii.

mate dintr-o elice cu 2 palete, pînă la vase prevăzute cu pereți dubli pentru răcirea și încălzirea amestecului, cu dispozitive de agitare elicoidale și cu plăci de deflecțiune pentru proiectarea lichidului pe pereții și fundul vaselor.

În general, aceste aparate nu pot asigura decît o dispersare grosieră. De aceea emulsiile grosiere rezultate trebuie omogenizate. Operația de omogenizare se realizează prin agitarea emulsiei grosiere sub presiune și trecerea ei forțată printr-un orificiu foarte fin al unei valve sau prin dirijarea emulsiei cu ajutorul forței centrifuge spre o fantă fină situată între un stator cilindric și periferia unui rotor care se învîrtește cu viteză mare.

Tipul cel mai simplu de omogenizator este omogenizatorul cu valvă (fig. 45). O pîrghie acționată cu mîna produce aspirația și compresia. Emulsia aspirată cu ajutorul unui piston este împinsă cu presiune printr-o valvă.

Aceeași funcționare poate fi asigurată în omogenizatoare acționate mecanic. Acțiunea de omogenizare poate fi realizată cu mori coloidale. Emulsia grosieră se introduce între 2 discuri așezate față în față, un rotor și un stator cu fațete netede sau care prezintă diferite rugozități, dispuse concentric sau radial.

Pentru prepararea și omogenizarea emulsiilor se pot folosi și aparate de emulsionat cu ajutorul vibrațiilor transmise la o placă metalică sau din masă plastică introdusă în emulsia grosieră.

Scanned with OKEN Scanner

Exemple de emulsii

Emulsii de semințe

Emulsiile de semințe se prepară din semințe oleaginoase (10 p de semințe pentru 90 p apă). Semințele spălate și cojite se triturează la mojar, după ce au fost umectate cu puțină apă sau se triturează cu o cantitate de zahăr egală cu greutatea semințelor. Se adaugă apoi apa treptat și se strecoară prin tifon.

Emulsie de dovleac (F.R. VII)

Semințe de dovleac		10 g	
Apă distilată	la	100 g	F.R. VII

Semințele curățate de coajă se triturează în mojar cu ajutorul unei cantități egale de zahăr cristalizat pînă ce se obține o pastă. Se adaugă apă, a zecea parte din greutatea semințelor și se triturează pînă la obținerea unei paste omogene de culoare verzuie. Se adaugă apoi treptat restul de apă.

Semințele de dovleac conțin ulei gras sicativ, albumină, pectine, globuline și în tegumentul seminal intern o rezină responsabilă de acțiunea antihelmintică.

Emulsia nu se strecoară prin tifon pentru a nu îndepărta tegumentul seminal intern.

Emulsia de semințe de dovleac este o emulsie de tipul U/A determinată de lecitină care se găsește în semințe în proporție de 0,43%. Se întrebuințează ca medicament antihelmintic în teniază.

Emulsie de migdale

Migdale dulci decorticate		50 g	
Migdale amare decorticate		2 g	
Zahăr		50 g	
Apă distilată	*q.s. ad*	500 g	F.R. VI

Se prepară în mod asemănător cu emulsia de dovleac. Pentru îndepărtarea tegumentului colorat se mențin cîteva minute în apă caldă de 50—60° sau cîteva secunde în apă fierbinte. Emulsia de semințe de migdale se prepară la nevoie și se întrebuințează ca vehicul pentru diferite substanțe medicamentoase fiind un corector de gust.

Emulsia de migdale se poate prepara și după formula: migdale dulci 30 g, migdale amare 2 g, zahăr 15 g și apă la 200 g.

Scanned with OKEN Scanner

Migdalele decojite se transformă într-o pastă omogenă prin triturare cu zahărul și cu puțină apă. Se adaugă apoi treptat o altă cantitate de apă, se strecoară, se presează reziduul și se adaugă restul de apă.

Emulsia de migdale, denumită emulsie de migdale dulci, se prepară din migdale dulci decorticate 10 g, zahăr 7 g, apă 83 g.

După triturarea migdalelor cu zahărul și 6 g apă se adaugă treptat restul de apă. Se strecoară prin tifon și se completează la 100 g emulsie prin spălarea reziduului.

Acest preparat servește la obținerea emulsiei de migdale dulci cu ulei *(Emulsio Amygdalarum dulcium cum oleo)*: ulei de migdale dulci 8 g, gumă arabică 8 g, emulsie de migdale dulci 82 g, apă de flori de portocal 2 g. Se triturează guma arabică cu uleiul de migdale dulci, se adaugă apa de flori de portocal și se emulsionează. Se adaugă apoi treptat emulsia de migdale dulci.

Emulsii uleioase

Se obțin dintr-un ulei vegetal emulsionat de obicei cu gumă arabică în apă sau într-un vehicul apos. Pentru emulsionare se aplică metoda gumei uscate. Preparatele se folosesc ca vehicule pentru diferite medicamente.

Emulsie uleioasă

Ulei de floarea-soarelui	10 g
Gumă arabică	5 g
Apă distilată	la 100 g F.R. VII

Guma arabică dezenzimată și pulverizată se triturează împreună cu uleiul într-un mojar corespunzător. Se adaugă deodată 7,5 ml apă, adică jumătate din cantitatea de ulei, gumă arabică și se triturează pînă la obținerea emulsiei primare. Se diluează cu restul de apă adăugat în mici porțiuni și se completează la 100 g.

Emulsia uleioasă se mai poate prepara prin aducerea amestecului constituit din uleiul de floarea-soarelui și apa necesară obținerii emulsiei primare peste guma arabică și se triturează ca mai sus.

Emulsia uleioasă nu este stabilă, se alterează repede putînd fi invadată de microorganisme. Se recomandă adăugarea de agenți conservanți, de exemplu clorocrezol 0,10—0,20%, nipagin sau nipasol 0,10%, benzoat de sodiu, acid benzoic 0,20%, care se dizolvă în apă.

Scanned with OKEN Scanner

Emulsii de ulei de parafină

Uleiul de parafină, parafina lichidă este mult utilizat în tratamentul constipației cronice. Sub formă de emulsie U/A este acceptat mai ușor de bolnavi decît dacă s-ar administra ca atare.

Se cunosc două feluri de ulei de parafină care diferă în ceea ce privește densitatea și viscozitatea: ulei de parafină fluid sau ușor care are o viscozitate de 65 cP și o densitate de 0,835—0,855 și ulei de parafină greu care are viscozitatea de 100 cP și densitatea de 0,865—0,890.

Primul se folosește pentru preparate aerosoli, în scopuri cosmetice și în unele unguente, iar uleiul de parafină greu, pentru emulsii purgative.

Pentru stabilizarea acestei emulsii s-au folosit diverși emulgatori ca: agar-agar, gumă arabică, tragacanta, alcool polivinilic, tween 80, cremofor, metilceluloză, hidroxietilceluloză.

Industria de medicamente prepară emulsia de ulei de parafină sub denumirea de *Purgofen* (laxarol). Este vorba de fapt de o emulsie-suspensie deoarece pe lîngă uleiul de parafină mai conține și fenolftaleină, substanță insolubilă în apă ce se aduce sub formă de suspensie.

Ulei de parafină	28 g
Cremofor A solid	1,5 g
Fenolftaleină	1,3 g
Glicerol	17,5 g
Alcool etilic	0,30 g
Nipagin	0,10 g
Vanilină	0,004 g
Apă distilată	la 100,00 g

Preparatul are efect laxativ datorită atît uleiului de parafină cît și fenolftaleinei.

Este indicat în constipație cronică. Contraindicat în colică ulceroasă, în insuficiență renală, perioada de lactație. Se administrează 1/2—1 linguriță dimineața și seara înainte de culcare. Nu se recomandă copiilor.

Pentru emulsionarea uleiului de parafină se poate folosi și pectina.

Parafină lichidă	50 g
Pectină	1 g
Sirop simplu	10 g
Vanilină	0,005 g
Alcool	6 g
Apă distilată	la 100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se prepară mai întîi emulsia primară prin triturarea pectinei cu 25 ml ulei de parafină, după care se adaugă deodată 25 ml apă. După obținerea emulsiei primare se lasă în repaus 10 minute, se triturează din nou și în emulsia groasă ca o cremă se adaugă treptat restul de ulei de parafină.

Prepararea și stabilirea emulsiilor de ulei de parafină se poate realiza și cu ajutorul alcoolului polivinilic.

Ulei de parafină	280 g
Glicerol	175 g
Fenolftaleină	13 g
Alcool polivinilic	15 g
Vanilină	0,04 g
Nipagin	1,0 g
Apă distilată	la 1 000 g

Se triturează alcoolul polivinilic cu glicerolul și se dizolvă la cald în apa în care s-a dizolvat nipaginul. Se adaugă apoi deodată toată cantitatea de ulei de parafină și se agită energic timp de 15 minute. Se continuă agitarea pînă la răcire și se omogenizează într-un omogenizator. În emulsia finită se încorporează prin triturare fenolftaleina și vanilina.

Emulsii de ulei de ricin

Uleiul de ricin este prescris ca purgativ datorită acizilor grași și în special acidului ricinoleic. Avînd un gust neplăcut se administrează sub formă de emulsii de tipul U/A. Conținutul în ulei de ricin variază între 30—50%.

În F.R. VI sub denumirea de *Emulsio olei ricini* este prevăzută următoarea formulă:

Ulei de ricin	30 g
Sirop simplu	10 g
Gumă arabică	6 g
Ulei de mentă	III gtt
Apă distilată	la 100 g

Guma arabică sub formă de pulbere fină se triturează cu uleiul de ricin în care s-a dizolvat uleiul de mentă. Se adaugă apoi deodată 18 g de apă necesară realizării emulsiei primare și se continuă triturarea. După obținerea emulsiei primare se diluează cu sirop și apă adăugate treptat și în mici porțiuni.

Deoarece uleiul de ricin are o viscozitate mai mare se folosește o cantitate de gumă arabică mai mică decît cea întrebuințată obișnuit la prepararea emulsiilor cu alte uleiuri (mai puțin de jumătate).

Scanned with OKEN Scanner

Uleiul de mentă se folosește pentru corectarea gustului și mirosului uleiului de ricin.

Se prepară la nevoie și se folosește ca purgativ în doze de 30—50 g.

Emulsia de ulei de ricin se poate prepara folosind ca emulgator o asociere de gumă arabică și tragacanta.

Ulei de ricin	40 g
Zaharină sodică	0,02 g
Vanilină	0,04 g
Alcool etilic	1 g
Gumă arabică dezenzimată	5 g
Tragacanta	2 g
Apă distilată	la 100 g

Guma arabică dezenzimată și tragacanta se triturează cu uleiul de ricin amestecat în prealabil cu soluția alcoolică de vanilină. Se adaugă apoi soluția de zaharină sodică în 20 părți apă distilată și restul apei distilate treptat și sub agitare energică. Se omogenizează la mașină.

O asociere de emulgatori figurează și în următoarea formulă:

Ulei de ricin	50 g
Vanilină	0,01 g
Ulei de cinamom	0,1 g
Tinctură de saponaria	0,50 g
Mucilag de gumă arabică	30 g
Mucilag de tragacanta	30 g
Zaharină	0,04 g
Acid citric	0,15 g
Apă distilată	la 100 g

Într-o sticlă de capacitate mai mare se aduce tinctura de saponaria în care se dizolvă vanilină și uleiul eteric. În continuare se adaugă amestecul de mucilagii, soluția de zaharină și apoi uleiul în 5—6 porțiuni prin agitare energică.

Emulsia formată se diluează cu restul de apă acidulată cu acid citric.

La prepararea emulsiilor de ulei de ricin se pot folosi agenți tensioactivi singuri sau asociați cînd se obțin rezultate mai bune.

Ulei de ricin	40 g
Span 60	2 g
Tween 60	3 g
Apă distilată	la 100 g

În uleiul încălzit la 60° se dizolvă spanul. Amestecul cald se adaugă în porțiuni foarte mici într-un mojar care conține soluția apoasă de tween încălzită la 55°. Se amestecă puternic timp de 5 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Emulsii de ulei de pește

Uleiul de pește este untură de pește *(Oleum Jecoris aselli, Oleum Morrhuae)*, se prescrie în pediatrie pentru conținutul în vitamina A, sub formă de emulsii pentru uz intern. O emulsie 50% conține 380 U.I. vitamină A pe gram.

Pentru emulsionarea uleiului de pește se folosește guma arabică, tragacanta, gelatina, monostearatul de polietilenglicol 400, carragheenul.

Următoarea formulă folosește ca emulgator carragheenul, guma arabică și tragacanta.

Ulei de pește	50 g
Gumă arabică	3 g
Tragacanta	1 g
Carragheen	1 g
Glicerofosfat de calciu	5 g
Vanilină	0,005 g
Conservant	*q.s.*
Apă distilată	la 100 g

Emulsiile de ulei de pește sînt emulsii de tipul U/A, vîscoase, alb-gălbui, cu miros slab aromat și de untură de pește și gust specific. Se conservă la rece, ferit de lumină, în vase închise. Se agită înainte de utilizare. Se administrează 1—2 linguriță o dată.

Emulsie de bromoform

Bromoformul se prescrie în preparate antitusive de uz intern în vehicule apoase (soluții extractive apoase, infuzii sau decocturi). De obicei cantitățile prescrise depășesc limita de solubilitate în apă și de aceea se prepară emulsii de tipul U/A.

Infuzie flori de tei	5 : 150
Benzoat de sodiu	3 g
Bromoform	1 g
Sirop de Tolu	30 g

Bromoformul este un lichid volatil cu greutatea specifică de 2,814—2,818. Pentru a obține o densitate a fazei de dispersat mai apropiată de densitatea apei, bromoformul se diluează cu ulei de floarea-soarelui.

Se amestecă bromoformul cu uleiul de floarea-soarelui (1 g bromoform cu 5 g ulei), soluția uleioasă de bromoform se amestecă cu guma arabică (jumătate din cantitatea de ulei și bromoform), se adaugă infuzia de tei (jumătate din suma cantităților de ulei, bromoform și gumă arabică).

Scanned with OKEN Scanner

După obținerea emulsiei primare se adaugă treptat restul de infuzie de tei, în care s-a dizolvat benzoatul de sodiu.

Emulsie de tipul apă în ulei

Eucaliptol	0,15 g
Procainã hidroclorică	0,20 g
Mentol	0,05 g
Ulei de floarea-soarelui	la 30 g

Mentolul se dizolvă în ulei, apoi se adaugă eucaliptolul. Procaina se dizolvă într-un mojar în cantitatea necesară de apă (1 : 1) și se emulsionează cu lanolină anhidră (pentru 1 g de soluție se iau 2 g lanolină). Peste această emulsie se adaugă treptat soluția uleioasă de mentol și eucaliptol și se omogenizează.

Se prepară la nevoie și se eliberează cu eticheta „a se agita înainte de întrebuințare".

Preparat de uz extern, se întrebuințează în afecțiuni rinofaringiene.

LINIMENTE

Linimentele sînt preparate farmaceutice destinate aplicării cutanate sub formă de soluții, emulsii, suspensii sau geluri. În compoziția lor intră de obicei alcool, săpun, uleiuri grase sau eterice, amoniac sau alte substanțe cu acțiune emolientă, analgezică, stimulantă sau revulsivă.

Linimentele conțin de obicei săpunuri, grăsimi, uleiuri volatile sau alte substanțe dizolvate în alcool, ulei sau emulsionate în soluții apoase, ca și substanțe insolubile aduse în suspensie.

Dependent de natura sistemului dispers și a componentelor pe care le conține, pot fi soluții, emulsii, suspensii și geluri.

În funcție de vehiculul pe care îl au la bază se pot clasifica și în: olimente (cu bază ulei), saponimente (cu bază săpun), lanolimente (dispersii în lanolină), vasolimente (dispersii în vaselină) etc.

Linimentele se prepară prin amestecarea, dizolvarea, emulsionarea sau suspendarea componentelor, dependent de natura acestora, în conformitate cu prevederile din monografiile *Emulsiones*, *Suspensiones* și *Unguenta*.

Linimentele se pot prepara uneori și din două lichide nemiscibile între ele fără emulsionare, urmînd să se agite bine înainte de întrebuințare, pînă se obține o pseudoemulsie. Linimentele emulsii conțin grăsimi, uleiuri volatile și alte substanțe liposolubile care constituie faza uleioasă și soluții apoase alcaline, alcool etc., care

Scanned with OKEN Scanner

constituie faza apoasă. Se obţin prin emulsionarea cu săpun care se adaugă ca atare sub formă de pulbere sau rezultă din reacţia dintre acizii graşi liberi din grăsimi şi hidroxizii alcalini sau alcalino-teroşi.

Săpunurile monovalente dau emulsii de tipul U/A, iar săpunurile polivalente emulsii de tipul A/U. Nu se folosesc gume pentru emulsionare, deoarece rezultă amestecuri lipicioase.

Linimentele-soluţii trebuie să fie limpezi.

Linimentele-emulsii au consistenţă fluidă pentru a permite scurgerea din flacoane. În cazul separării fazelor ele trebuie să se omogenizeze după agitare timp de 1—2 min.

Linimentele-suspensii trebuie să se omogenizeze de asemenea prin agitare timp de 1—2 min. Mărimea particulelor substanţelor solide trebuie să se încadreze în limitele prevăzute la unguentele suspensii.

Linimentele-geluri trebuie să se fluidifice la temperatura corpului. Linimentele care conţin uleiuri grase nu trebuie să aibă miros rînced.

Linimentele au acţiune revulsivă asupra pielii favorizînd rezorbţia medicamentelor. Cele mai întrebuinţate sînt linimentele alcoolice şi hidroalcoolice, alcoolul uşurînd acţiunea de fricţionare, nu irită pielea şi este uşor astringent.

Linimentele uleioase au capacitatea de pătrundere prin piele şi cedează substanţele active mai încet decît alcoolul.

Linimentele sub forma de soluţie alcoolică sau de suspensie sînt mai conservabile, spre deosebire de linimentele sub formă de emulsie care se alterează şi trebuie preparate la nevoie.

Linimentele se eliberează cu eticheta „a se agita înainte de întrebuinţare“. Preparatele de consistenţă mai vîscoasă trebuie eliberate în borcane cu gîtul larg.

F.R. IX prevede linimentul amoniacal şi oleocalcar menţionate şi în alte farmacopei. Se mai folosesc şi linimentele de salicilat de metil, de terebentină etc.

În farmacie linimentele se prepară la nevoie. Linimentele-emulsii şi linimentele-suspensii se eliberează în flacoane cu o capacitate mai mare decît conţinutul prescris pentru a permite omogenizarea prin agitare, menţionîndu-se pe etichetă „a se agita înainte de întrebuinţare“.

Linimentele-geluri se eliberează în borcane sau tuburi bine închise.

Scanned with OKEN Scanner

Exemple de linimente

Liniment amoniacal (Linimentum Ammonii)

Conține 94—106% ulei vegetal și 94—106% amoniac față de cantitățile prescrise.

Oleum Helianthi	74 g	
Acidum stearicum	1 g	
Solutio ammoni hidroxydi diluta	25 g	F.R. IX

Acidul stearic se dizolvă la cald în uleiul de floarea-soarelui, după răcire se adaugă amoniacul și se agită pînă la emulsionare.

Linimentul amoniacal este o emulsie de tipul U/A conținînd ca emulgator săpunul de amoniu ce rezultă din reacția dintre acizii grași liberi din uleiul de floarea-soarelui și acidul stearic cu amoniac. Unele formule sînt fără acid stearic. Cînd uleiul gras este sărac în acizi grași liberi, se adaugă un anumit procent de acid oleic obișnuit 1%, cînd rezultă o cantitate mai mare de săpun care stabilizează mai bine emulsia. În același scop se mai poate asocia săpun medicinal 0,10—1% cu rol de emulgator. Săpunul se dizolvă în amoniac și soluția se amestecă cu amoniac.

Industria de medicamente produce cîteva preparate care pot fi incluse în clasa linimentelor: Carmol, Fricție Galenica, Revulsin, Saliform, care sînt menționate la capitolul „Soluții pentru uz extern".

Linimentul amoniacal se prezintă ca o emulsie vîscoasă, albă-gălbuie, cu miros puternic de amoniac, omogenă la agitare.

Se prepară în cantități mici și se eliberează în flacoane de capacitate mai mare decît conținutul cu mențiunea: „a se agita înainte de întrebuințare".

Se prescrie în fricțiuni locale, cu acțiune rubrefiantă, revulsivă, în dureri musculare, nevralgice și reumatismale.

Liniment oleo-calcar (Linimentum Calcii)

Conține 94—106% ulei de in față de cantitatea prescrisă.

Oleum Lini	45 g	
Adeps lanae anhydricus	5 g	
Solutio calci hydroxydati	50 g	F.R. IX

Scanned with OKEN Scanner

Uleiul de in și lanolina anhidră se încălzesc la 50° pe baia de apă, se adaugă soluția de hidroxid de calciu și se agită pînă la emulsionare.

Linimentul oleo-calcar este o emulsie de tipul A/U, avînd ca emulgator lanolină și săpunul de calciu rezultat din reacția dintre acizii grași liberi din uleiul de in cu hidroxid de calciu.

Cînd aciditatea uleiului este mai scăzută de 4,5 sau dacă se folosește alt ulei vegetal în loc de ulei de in, se aduce aproape de această cifră adăugînd acid oleic.

Pentru fiecare grad de aciditate care lipsește se adaugă 0,30 g acid oleic, respectiv 12 picături la 100 g ulei, cînd se formează o cantitate corespunzătoare de săpunuri de calciu și se obțin emulsii stabile.

Nu se recomandă adăugarea acidului stearic cînd rezultă stearat de calciu puțin solubil și care deci nu acționează ca emulgator.

Lanolina 6% și ceara 1%, raportate la cantitatea totală a linimentului, favorizează obținerea de linimente consistente și care sedimentează greu.

Linimentul oleo-calcar se prezintă ca o emulsie vîscoasă albăgălbuie, cu miros caracteristic de ulei de in, omogenă la agitare.

Se conservă în sticle bine închise, ferite de lumină și la loc răcoros.

Se întrebuințează în tratamentul arsurilor.

La prepararea linimentului este preferabil să se folosească ulei de in deoarece acesta conține gliceride ale acizilor grași nesaturați care au acțiune cicatrizantă.

Se prepară în cantități mici, se eliberează în flacoane cu capacitate mai mare decît conținutul prescris cu mențiunea: „a se agita înainte de întrebuințare".

Mentol		0,30 g
Anestezină		1 g
Cloroform Salicilat de metil	} aa	5 g
Oleu de terebentină		10 g
Oleu de Hiosciam Spirt camforat	} aa	30 g

Se dizolvă mentolul și anestezina în cloroform peste care se adaugă salicilatul de metil, uleiul de terebentină și uleiul de hiosciam. Se obține o soluție clară care se tulbură la adăugarea spirtului camforat, cînd se produce o pseudoemulsie datorită apei din spirtul camforat.

Pseudoemulsia formată fiind nestabilă separă fazele după cîteva minute.

Scanned with OKEN Scanner

Prin adăugare de polisorbat 80 în proporție de 5—10% și agitare puternică se obține o emulsie stabilă aproximativ 3 ore de la încetarea agitării.

Se prescrie ca antireumatic în fricțiuni.

Camfor		0,5 g
Salicilat de metil		
Cloroform	aa	10 g
Liniment amoniacal	q.s. ad	100 g

Camforul se dizolvă în cloroform, se adaugă salicilatul de metil și se agită. Se adaugă liniment amoniacal și se agită din nou.

Se expediază cu eticheta „a se agita înainte de întrebuințare".

Liniment de terebentină

Săpun de potasiu	75,0 g
Camfor	50,0 g
Ulei de terebentină	560,0 g
Apă	225,0 g

Se triturează camforul cu săpunul de potasiu și se adaugă apoi treptat uleiul de terebentină, triturînd după fiecare adăugare. Amestecul se trece într-un flacon cu ajutorul apei și se agită pînă la formarea emulsiei.

Linimentul de terebentină se prezintă ca o emulsie albă omogenă, cu miros de camfor și terebentină.

Se eliberează în flacoane de sticlă cu gîtul larg, bine închise.

AEROSOLI

Din punct de vedere fizico-chimic *aerosolii* sînt particule foarte fine, solide sau lichide, dispersate în aer sau într-un alt gaz. În natură (fumul, norii sau ceața), ca și în mod artificial, aerosolii iau naștere prin dispersare sau condensare.

Aerosolii farmaceutici sînt dispersii stabile a unor medicamente sub formă de particule solide sau picături de lichid într-un mediu gazos. Cele mai importante caracteristici ale acestor preparate sînt finețea dispersiei, omogenitatea și stabilitatea. În general dimensiunile particulelor sînt cuprinse între 0,05 și 5 microni.

După domeniile de utilizare aerosolii farmaceutici pot fi clasificați în: aerosoli pentru căile respiratorii, aerosoli folosiți în dermatologie, aerosoli anestezici, aerosoli folosiți în O.R.L., ginecologie etc.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai importantă clasă o reprezintă aerosolii destinaţi căilor respiratorii.

AEROSOLI PENTRU CĂILE RESPIRATORII

Aerosolii pot fi vehiculaţi în mod adecvat în tractul respirator pentru a acţiona asupra căilor respiratorii inferioare sau superioare şi sînt denumiţi şi *aerosoli de inhalaţie.*

Introducerea medicamentelor sub formă de particule cu diametre între 0,1 şi 20 microni asigură un efect terapeutic optim. Administrarea medicamentelor sub formă de aerosoli poate produce un efect local asupra mucoaselor, musculaturii sau asupra florei bacteriene din căile respiratorii. Pentru tratamente pulmonare locale se administrează antibiotice sau în astmul bronşic se folosesc bronhodilatatori, epinefrină, efedrină, anestezice etc. Aerosolii pot fi utilizaţi şi pentru a produce un efect sistemic cînd substanţele active pătrund în circulaţia sanguină pulmonară, în cordul drept şi în sistemul arterial; acest mod de administrare este de preferat uneori deoarece poate fi comparat cu introducerea directă în inimă prin injectare şi de aceea şi răspunsul terapeutic este imediat. Se poate conta pe efectul întregii cantităţi de substanţă activă, aceasta fiind absorbită în întregime. Din acest punct de vedere administrarea de aerosoli prezintă avantaje nete faţă de tratamentul pe cale bucală sau parenteral. Astfel se pot administra pentru efectul lor general principii active puternice a căror doză este redusă, ca glicozide, biocatalizatori, vaccinuri. Se pot menţiona o serie de medicamente care se absorb direct în sînge: vasoconstrictoare, vasodilatatoare, cardiotonice, diuretice, convulsivante, stimulenţi sau depresivi ai sistemului nervos central.

Penetrarea, retenţia şi resorbţia aerosolilor în căile respiratorii

Mărimea particulelor şi forţele care acţionează asupra lor determină gradul de penetrare al particulelor de aerosoli. Energia cinetică descreşte pe măsură ce particulele pătrund în căile respiratorii ramificate, de la trahee spre alveolele pulmonare unde devine practic nulă. Pe acest traseu sedimentarea particulelor este reglată de gravitaţie şi de mişcarea browniană. Particulele cu dimensiuni de peste 0,6 microni sînt sedimentate datorită gravitaţiei, iar coli-

Scanned with OKEN Scanner

ziunea și depunerea particulelor cu diametru de sub 0,6 μm este determinată de mișcarea browniană. La dimensiuni sub 0,1 microni particulele au o comportare asemănătoare cu cele ale moleculelor unui gaz, penetrarea fiind asigurată de legile difuziunii.

Anatomia căilor respiratorii și mecanica respiratorie influențează de asemenea modul de acțiune al aerosolilor.

Dependent de considerațiile amintite s-a ajuns la unele date privind penetrarea particulelor:

— cele cu diametrul mai mare de 30 microni nu depășesc fosele nazale; între 20—30 microni ating traheea; între 10—20 microni ating bronhiile și bronhiolele; între 2—5 microni bronhiolele și sub 3 microni pătrund în alveolele pulmonare. Particulele cu o mărime redusă de 0,8—1 microni nu au decît acțiune redusă deoarece sînt expirate din nou.

Fenomenul de reunire a particulelor care duce la modificarea dimensiunilor determină desigur și o modificare a penetrării și resorbției.

Retenția unui aerosol depinde de timpul de contact între aerosol și suprafața mucoasei, deci de tipul de respirație. În cazul unei respirații rapide și superficiale procentul de retenție scade. O respirație lentă și profundă este favorabilă, de aceea pentru o pătrundere profundă se recomandă pauza respiratorie la sfîrșitul inspirației (apnee), ceea ce mărește eficacitatea.

În afara aerosolilor administrați la nivelul căilor respiratorii se folosesc astfel de preparate în:

— O.R.L. în tratamentul maladiilor gîtului, faringelui și conțin în general antibiotice, vasoconstrictoare. dezinfectante ușoare;

— vaginal și rectal: anestezice, antipruriginoase, antimicrobiene;

— dermatologie, îmbolnăviri ale pielii și în scopuri igienice, antibiotice, antiseptice, anestezice (arsuri).

Aerosolii anestezici provoacă o anestezie locală a mucoaselor și pielii (stomatologie, O.R.L., mică chirurgie).

Recipiente

Aerosolii sînt condiționați în ambalaje ermetice din care se poate expulza conținutul cu ajutorul unui gaz propulsor. Se folosesc recipiente rezistente cu o presiune internă definită, prevăzute cu deschideri speciale — valve.

Se disting:

— recipiente metalice (fier, oțel, aluminiu), vopsite la interior sau acoperite cu un strat de oțel inoxidabil V_2A, inox.;

Scanned with OKEN Scanner

— recipiente de sticlă acoperite cu material plastic pentru mărirea rezistenței (clorură de polivinil);
— recipiente de material plastic rezistent.

Valva

Este elementul care asigură utilizarea conținutului aflat sub presiune. Valva asigură o obturare etanșă a recipientului și permite distribuția conținutului printr-o acțiune mecanică simplă. Cînd apăsarea încetează, revine la poziția închis.

În principiu este o supapă mobilă pe direcție verticală. Prin presiunea exercitată cu degetul pe un buton sau cap de apăsare se produce deschiderea. Reluarea poziției se face sub presiunea unui arc care acționează cînd presiunea încetează.

Valvele pot fi, dependent de modul de eliberare a conținutului:

— valve cu debit continuu care asigură emisiunea atît timp cît durează presiunea pe capul de apăsare;

— valve dozatoare care eliberează o cantitate determinată de conținut indiferent de durata presiunii exercitată; pentru aceasta sînt dotate cu o cameră dozatoare.

După natura emisiei valvele pot emite diferite forme:

— forma de jet — pentru suprafețe mici (suprafețe cutanate limitate și în stomatologie);
— forma de pensulă — pentru suprafețe cutanate mari;
— forma de ceață — pentru căi respiratorii;
— forma de emulsie etalată la creme, spume.

Propulsorii

Propulsorii constituie faza gazoasă elastică și este reprezentată de un amestec de gaze comprimat sau lichefiat care exercită asupra conținutului o presiune mai mare decît presiunea atmosferică.

Reprezintă forța motrice a ansamblului presurizat care joacă rolul unui piston la suprafața conținutului din recipient.

Gaze comprimate

Gazele comprimate folosite ca propulsori pot fi parțial solubile sau insolubile în produsul de dispersat. Bioxidul de carbon și protoxidul de azot sînt socotite gaze parțial solubile în produs (faza lichidă). De obicei se folosesc gaze insolubile, cum sînt azotul și argonul. În domeniul farmaceutic cel mai curent utilizat este azotul.

Scanned with OKEN Scanner

Azotul purificat este perfect tolerat, inert din punct de vedere chimic.

Gaze lichefiate

În cazul folosirii de gaze lichefiate presiunea din recipient este determinată de presiunea de vapori a propulsorului și nu de cantitatea acestuia. De aceea presiunea rămîne constantă, menținîndu-se un echilibru între porțiunea de propulsor lichefiat și fracțiunea în stare de vapori. Cînd se deschide valva se evacuează o cantitate de amestec de medicament și propulsor, dar presiunea internă rămîne aceeași. Propulsorii lichefiabili au un rol deosebit în asigurarea eficacității, putînd fi considerați ca făcînd parte integrantă din formulă.

La ieșirea din recipient se produce prin volatilizarea bruscă a propulsorului o expansiune care duce la mărirea volumului de pînă la 200 de ori.

Gazele lichefiate folosite ca propulsori sînt hidrocarburi alifatice simple sau halogenate cu punct de fierbere relativ apropiat de temperatura ambiantă și care pot fi lichefiate convenabil fie prin presiune fie prin răcire.

Derivații clorofluorurați ai metanului și etanului sînt cei mai utilizați. Denumirea comercială cea mai cunoscută este aceea de freoni. Această denumire este urmată de un număr format din 3 cifre. Prima cifră din stînga reprezintă numărul de carboni minus 1 (C-1). La derivații metanului cifra fiind 0 se ajunge la un număr de două cifre. Cifra a doua reprezintă numărul atomilor de hidrogen plus 1 (H+1), iar cifra a treia numărul atomilor de fluor (F).

Diclordifluormetanul (CCl_2F_2), Freon sau Propulsor 12 cu punct de fierbere —29,8° este cel mai utilizat; este neinflamabil și netoxic.

Triclorfluormetanul (CCl_3F), Freon sau Propulsor 11 are un atom de clor în plus și unul de fluor în minus și deci o greutate moleculară mai mare. Punctul de fierbere mai ridicat îi limitează aplicațiile.

Diclordifluoretanul ($CClFe_2$—$CClF_2$), Freon 114, este de asemenea destul de folosit.

TIPURILE DE AEROSOLI

Principalele tipuri de aerosoli sînt aerosoli cu 2 faze și aerosoli cu 3 faze.

Scanned with OKEN Scanner

Sistem cu două faze

Sînt constituiţi dintr-o fază gazoasă şi o fază lichidă. Aerosolii cu gaz comprimat formează sisteme cu două faze. Acelaşi tip ce formează şi gazele lichefiate dacă acestea sînt miscibile cu produsul activ (fig. 46).

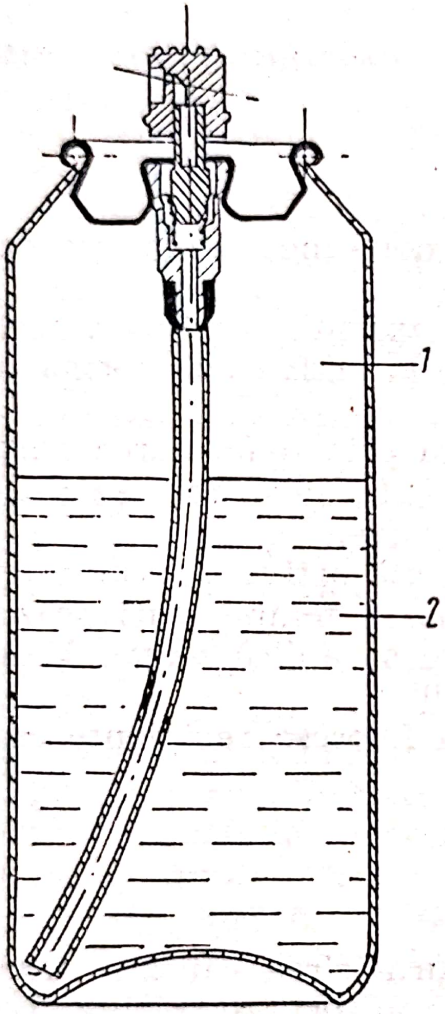


Fig. 46. — Aerosol cu două faze:

1) — faza gazoasă constituită din gaz propulsor; 2) — faza lichidă constituită din soluţie de substanţă activă şi gaz propulsor în stare lichidă.

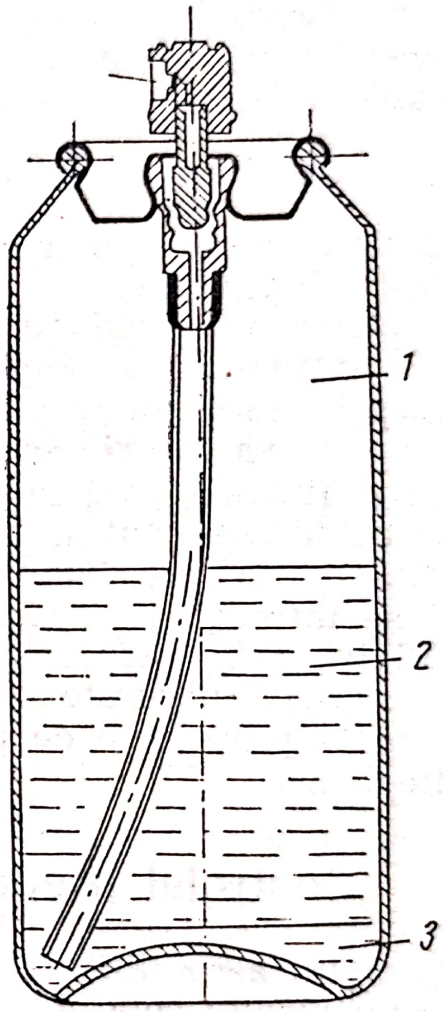


Fig. 47. — Aerosol cu trei faze:

1) — propulsor în fază gazoasă; 2) — soluţie de substanţă activă; 3) — propulsor în fază lichidă.

La deschiderea supapei amestecul de propulsor lichefiat şi substanţă activă este expulzat şi prin evaporarea gazului produsul activ este împrăştiat într-o dispersie foarte fină. Pentru a asigura un amestec al substanţei active cu propulsorul se recurge uneori la cosolvenţi cum sînt: alcoolul etilic, glicerina, propilenglicolul, polietilenglicolul, acetat de etil, acetonă, ulei de vaselină.

Scanned with OKEN Scanner

Sistem cu trei faze

Cele trei faze sînt formate din soluția de medicament, gazul lichefiat care este nemiscibil cu prima și faza gazoasă a propulsorului. În acest caz propulsorul nu participă la formarea aerosolului, nefiind expulzat prin valvă, ci are rolul de a crea presiunea necesară în recipient.

Acest sistem nu duce la aerosoli adevărați și au o utilizare limitată.

Umplerea

Umplerea recipientelor se face prin două metode: la temperatură scăzută și sub presiune.

Umplerea sub presiune. Metoda se execută la temperatura obișnuită. Se introduce în recipient substanța activă sub formă de soluție, suspensie sau emulsie.

Se aplică valva prin sertizare, adică prin deformarea părții inferioare și fixare etanșă la gîtul recipientului și apoi se introduce propulsorul în sens contrar funcționării valvei.

Umplerea la rece. Soluția de substanță activă și propulsorul lichefiat se introduc în recipient deschis la temperaturi scăzute în instalații frigorifice adecvate, după care se aplică valva. Umplerea cu hidrocarburi fluorurate se face la —30°.

În toate procedeele de umplere se folosesc recipiente curățate și lipsite de aer.

Controlul preparatelor

Controlul aerosolilor se referă la urmărirea calității diferitelor părți componente: substanța activă, propulsori, recipiente. La produsele finite se controlează corectitudinea dozării, mărimea particulelor, presiunea, siguranța.

Cercetarea mărimii particulelor se poate face prin determinări: viteza de cădere, urmele lăsate de picături pe o anumită suprafață și prin măsurători microscopice.

UNGUENTE

Unguentele (unguenta) sînt preparate farmaceutice de consistență moale, destinate aplicării pe piele sau mucoase în scop terapeutic sau de protecție. Sînt constituite din excipienți sau ames-

Scanned with OKEN Scanner

tecuri de excipienți (baze pentru unguente) ca atare sau asociați cu substanțe medicamentoase.

Compoziția unguentelor este variabilă și în strînsă legătură cu scopul terapeutic urmărit. În trecut unguentele conțineau un număr redus de ingrediente, deosebirea dintre diferitele categorii de unguente constînd mai ales în consistența lor.

Unguentele pot fi clasificate după diferite criterii dintre care cele mai importante sînt modul și locul unde acționează, compoziția și caracteristicile farmaceutice.

Din punct de vedere al modului de acțiune unguentele pot fi epidermice, endodermice și diadermice.

Unguentele epidermice acționează la suprafața pielii, au o penetrație slabă și produc un efect local. Sînt indicate mai ales pentru a proteja pielea sănătoasă de efectele iritante ale agenților externi. Se presupune că astfel de unguente nu sînt absorbite sau în orice caz pătrund foarte puțin prin epidermă. Ca excipienți pentru prepararea acestor unguente sînt indicate mai ales hidrocarburile, în special vaselina, siliconii, bazele emulsii de tipul A/U, polietilenglicolii.

Unguentele endodermice sînt preparatele care pun în libertate medicamentul după ce au pătruns prin piele. Ele sînt absorbite în mod parțial și acționează ca emoliente, stimulente sau iritante locale. Penetrația lor se face de-a lungul papilelor cornoase și a glandelor sebacee. Excipienții folosiți pentru prepararea acestor unguente trebuie să fie moi și să se topească ușor la temperatura pielii. Bazele cele mai bune pentru prepararea unguentelor endodermice sînt uleiurile vegetale, grăsimile naturale, uneori derivatele de hidrocarburi ca vaselina și parafina în prezența unor emulgatori și în general bazele emulsii de tipul U/A.

Unguentele diadermice sînt cele care pot vehicula substanțele active mai profund. Ele trebuie să asigure o resorbție înaintată a medicamentelor. Sînt mai rar folosite.

După sistemul de dispersie unguentele pot fi unguente-soluții, unguente-emulsii, unguente-suspensii și unguente cu mai multe faze (polifazice).

Unguentele soluții sînt preparate constituite din substanțe medicamentoase dispersate molecular în bazele de unguent.

Unguentele suspensii cu faza dispersată constituită din pulberi insolubile, în excipient. Dacă cantitatea de pulbere depășește 25% față de greutatea totală aceste unguente sînt denumite *paste*.

Unguentele emulsii sînt constituite din două faze nemiscibile, o fază apoasă și una uleioasă care pot forma ambele tipuri de emulsii. Cînd depășește 10% unguentele respective sînt denumite *creme*.

Scanned with OKEN Scanner

F.R. IX dă indicații asupra preparării unguentelor ținînd seama de această împărțire.

În funcție de caracteristicile bazei folosite unguentele pot fi clasificate în patru categorii: grase, emulsii, unguente care pot fi spălate cu apa, și unguente solubile în apă. O clasificare asemănătoare, care ține seama de structura coloidală a preparatelor, împarte unguentele în hidrofobe și hidrofile. Unguentele alcătuite din baze grase (amestecuri de grăsimi, uleiuri și ceruri) nu pot fi spălate cu apa. Unguentele hidrofile au proprietăți de a încorpora cantități apreciabile de apă, sînt de obicei emulsii de tipul U/A și au o consistență mai moale decît unguentele hidrofobe.

Pentru a corespunde cerințelor terapeutice unguentele ca și excipienții trebuie să îndeplinească o serie de condiții:

— unguentele trebuie să nu aibă acțiune sensibilizantă asupra pielii. Este recomandabil ca unguentele să prezinte afinitate față de grăsimile pielii, să nu astupe porii împiedicînd schimburile normale și să posede o afinitate pentru mantaua cutanată;

— unguentele trebuie să nu modifice pH-ul pielii care are un pH acid (4,5—6,5) ceea ce asigură o anumită protecție împotriva bacteriilor. Uneori gradul de absorbție este mai mare la pH ridicat și trebuie să se facă un compromis între eficacitatea și toleranța preparatului.

O altă cerință este ca unguentele să fie indiferente din punct de vedere chimic, să nu reacționeze cu componentele active cu care se asociază.

Este necesar ca unguentele să se poată aplica ușor în mod corespunzător. Să aibă o consistență moale ca să nu se fluidifice decît în jurul temperaturii de 40°. Densitatea preparatelor trebuie să permită întinderea și aderarea uniformă pe piele sau pe mucoase. Proprietățile reologice ale unguentelor trebuie să permită aplicarea acestora într-un strat subțire pe suprafața pielii. Supleţea și onctuozitatea unguentelor asigură o aplicare ușoară pe suprafața dorită.

În general unguentele au un anumit conținut de apă, de aceea bazele trebuie să încorporeze ușor apa sau alte lichide pe care să nu le cedeze la conservare.

În sfîrșit, unguentele și constituenții lor trebuie să fie stabile la acțiunea aerului și luminii astfel încît în timpul păstrării să nu manifeste fenomene de rîncezire, colorare etc.

Alegerea bazei de unguent se face în funcție de localizarea și stadiul afecțiunii, tipul de piele, proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

În continuare vor fi prezentaţi excipienţii pentru unguente şi bazele de unguent care sînt amestecuri de excipienţi în care se încorporează substanţele medicamentoase.

HIDROCARBURI

Dintre hidrocarburi cele mai utilizate produse sînt uleiul de vaselină, vaselina şi parafina. Se mai pot menţiona cerezina şi ozocherita.

Uleiul de parafină. Este un produs lichid, constituit din hidrocarburi saturate lichide, provenind din reziduurile de la distilarea petrolului. Nu se foloseşte ca atare ca bază de unguent ci asociat cu vaselină sau parafină pentru a regla consistenţa bazei de unguent. În cantităţi mici poate fi utilizat pentru dispersarea substanţelor solide fin pulverizate. Este stabil şi nu rîncezeşte.

Vaselina. Este un amestec de izoparafine ciclice cu mici cantităţi de hidrocarburi aromatice şi n-parafine solide. Acestea alcătuiesc o reţea în ochiurile căreia sînt reţinute componentele lichide (hidrocarburile nesaturate).

Vaselina se prezintă sub formă de masă moale, albă sau gălbuie, filantă, omogenă, grasă la pipăit, transparentă în strat subţire. Este insolubilă în apă sau glicerină, greu solubilă în alcool; este solubilă în eter, cloroform, benzen.

Este miscibilă cu uleiurile grase sau grăsimi în orice proporţie. Are consistenţă potrivită pentru o bază de unguent, inerţie chimică, stabilitate aproape nelimitată.

Poate încorpora 3—5% apă. Pentru a-i mări capacitatea de emulsionare a apei se pot adăuga diverşi emulgatori: lanolină, colesterol, alcool cetilic, agenţi tensioactivi.

Structura de reţea conferă vaselinei capacitatea de etalare pe tegumente şi caracterul filant.

Vaselina prezintă dezavantajul că la temperaturi mai înalte îşi pierde vîscozitatea avînd un punct de topire relativ scăzut care poate fi însă corectat prin adaus de cantităţi mici de parafină. Gresează pielea şi se îndepărtează greu. Nu prezintă afinităţi faţă de grăsimea epidermului. Principalul dezavantaj este datorat faptului că astupă porii, inhibă respiraţia prin piele şi prezintă pericolul acumulării de căldură. Aplicată în strat mai gros produce obturarea completă a porilor şi favorizează indirect infecţiile şi supuraţiile. Faptul că nu încorporează apa este un alt dezavantaj.

Vaselina se foloseşte atît singură cît şi asociată cu alţi excipienţi.

Scanned with OKEN Scanner

Poate încorpora bine majoritatea substanţelor active care se prescriu în unguente. Este incompatibilă cu gudroane, balsamuri.

Parafina. Este un amestec de hidrocarburi solide (în special din parafine cu lanţ neramificat) purificate, obţinute din petrol.

Se prezintă ca o masă albă solidă, cu structură microcristalină, onctuoasă la pipăit. În concentraţii de 2—5% măreşte consistenţa unor baze de unguent.

Eucerina. Este un amestec de vaselină cu colesterol sau oxicolesterol 1—5%. Eucerina emulsionează pînă la 200% apă. Dă emulsii de tipul A/U, care se găsesc în comerţ sub formă de cremă tip Nivea.

Unguentul de parafină. Este un amestec constituit dintr-o parte parafină şi trei părţi ulei de parafină. Masă moale care poate fi folosită ca bază de unguent cu proprietăţi asemănătoare cu vaselina.

Cerezina. Este o parafină obţinută prin purificarea ozocheritei (o hidrocarbură cu compoziţie complexă).

Excipienţii constituiţi din hidrocarburi sînt recomandaţi în special la prelucrarea unguentelor protectoare. Rezultă unguente cu penetraţie slabă.

Sînt preconizate pentru prepararea unguentelor cu hidrocortizon, cu antibiotice labile în mediul apos, cu acid salicilic, precipitat alb de mercur, sulf, acid benzoic.

Dacă nu conţin emulgatori parafinele nu încorporează apa. Industria prelucrează astăzi un număr mare de baze de unguent constituite din vaseline hidrofilizate folosind adausuri de emulgatori (ceară, lanolină, colesterol, alcool cetilic, alcool stearilic, cetaceu etc.).

COMPUŞI CU FUNCŢII ALCOOLICE

Această grupă cuprinde: monoalcooli, polialcooli, polizaharide, derivaţi polivinilici, derivaţi polioxietilenici, derivaţi sulfataţi ai alcoolilor.

Monoalcooli saturaţi

Alcool cetilic. Se găseşte în stare naturală în cetaceu sub formă de palmitat de cetil. Se prezintă ca o masă cristalizată sau lamele albe lucioase.

Are punctul de topire 45—50°; solubil în solvenţi organici, insolubil în apă. Se asociază la unguente pentru a le mări consistenţa. Se comportă ca un pseudoemulgator, de aceea nu încorporează decît un procent mic de apă. Este emolient şi stabilizant al emulsiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Intră în compoziţia unguentului cetilic constituit din alcool cetilic, lanolină şi vaselină.

Alcool stearilic. Este utilizat tot ca factor de consistenţă avînd proprietăţi asemănătoare cu ale alcoolului cetilic.

Alcoolul cetilstearilic (cetostearol) este un amestec de alcool stearilic şi alcool cetilic; este puternic hidrofil şi de aceea se utilizează foarte rar singur. Se adaugă în diferite amestecuri ca agent de emulsionare. Astfel intră în compoziţia altor produse ca ceara Lanette S, Lanette M.C., Lanette M. etc. În farmacopee este preconizat la prepararea emulgatorului cu alcool cetostearilic.

Se prezintă ca o masă sau lamele de culoare albă, cu aspect cristalin, onctuoase la pipăit, cu miros slab caracteristic. Este insolubil în apă, uşor solubil în eter, cloroform, benzen. Are punct de topire 56—60°. Se păstrează ferit de lumină.

Alcooli nesaturaţi

Steroli

Colesterolul (colesterină) este un emulgator de tipul A/U care se asociază la bazele de unguent, deoarece le măreşte capacitatea de absorbţie a apei.

Se prezintă sub formă de lamele cristaline, albe sau uşor gălbui, cu luciu sidefios, fără miros şi fără gust. La lumină şi căldură se colorează în galben. Este insolubil în apă, solubil în eter şi cloroform. Este solubil în 40 p uleiuri vegetale şi 150 p ulei de vaselină. Are punct de topire 147—150°. Se păstrează ferit de lumină.

Alcooli din lînă. Produs inclus în F.R. IX constituit din fracţiuni nesaponificabile din lanolină obţinute prin purificarea acesteia. Produsul conţine cel puţin 28% steroli exprimaţi în colesterol fiind constituit dintr-un amestec de steroli, triterpene şi alcooli alifatici superiori obţinuţi din lanolină anhidră.

Se prezintă ca o masă galbenă sau galbenă-brună, cu aspect ceros, fără gust şi cu miros slab caracteristic. Conferă vaselinei sau altor hidrocarburi capacitatea de a emulsiona apa. 1 g produs topit cu 19 g vaselină şi 46 ml apă fierbinte amestecat pînă la răcire dă un unguent alb omogen.

Se păstrează în flacoane bine închise, ferit de aer şi lumină şi la loc răcoros.

Lanolina. Se obţine prin purificarea lipidelor extrase de pe lîna oilor.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere chimic nu este o grăsime, deoarece nu conține esteri ai glicerinei; se aseamănă mai mult cu cerurile conținînd alcooli esterificați cu acizi grași și alcooli superiori liberi.

Componentele principale ale lanolinei sînt împărțite în trei grupe diferite: steroizi, alcooli triterpenici și alcooli cu catenă dreaptă. Dintre acestea colesterolul și esterii acestuia izo și oxicolesterolul sînt cei mai importanți.

Lanolina se prezintă ca o masă gălbuie, moale, cu miros caracteristic, solubilă în solvenți organici, insolubilă în alcool și apă.

Are capacitatea de a emulsiona o cantitate dublă de apă. Se asociază cu alți excipienți pentru a le îmbunătăți capacitatea de emulsionare a apei. În farmacie se găsește sub formă de lanolină anhidră sau sub formă hidratată cînd are un conținut de 25% apă.

Absorbția prin piele este superioară comparativ cu vaselina, totuși destul de slabă. Asociată cu vaselină sau uleiuri vegetale dă o bază de unguent emolientă care pătrunde ușor prin piele și facilitează absorbția medicamentelor.

Lanolina anhidră datorită vîscozității crescute se întinde greu pe piele. Prin asocierea cu uleiuri grase sau cu ulei de parafină i se micșorează vîscozitatea și i se îmbunătățește adezivitatea.

Lanolina în timp, la lumină și umezeală, se alterează, datorită unor reacții de oxidare-reducere.

Este curent utilizată ca excipient pentru unguente-emulsii de tipul A/U.

Polialcooli

Glicerolul și derivați

Glicerolul, ca atare, nu constituie un excipient pentru unguente. Intră în compoziția unguentelor cu bază de stearați, a unguentului de glicerol și a celui de metilceluloză. Se folosesc și esteri ai glicerinei cu acizi superiori.

Macrogoli (polietilenglicoli, P.E.G.)

Sînt produși de condensare ai oxidului de etilen cu apa, au formula generală $HOCH_2 (CH_2—O—CH_2)_n CH_2OH$. Se deosebesc prin cifra care indică greutatea moleculară medie. Această cifră se află între 200 și 6 000. Produșii pînă la 600 sînt lichide vîscoase incolore. Odată cu creșterea greutății moleculare peste 600 devin de consistență moale (asemănătoare vaselinei) sau solidă ca a cerurilor

Scanned with OKEN Scanner

(greutăți moleculare care depășesc 4 000). Se folosesc amestecuri de produse cu greutate moleculară diferită pentru a se obține o consistență convenabilă. Se găsesc în comerț sub diverse denumiri: cremolane, carbowax, polidioli, P.E.G. etc.

Sînt hidrosolubili, neionogeni și indiferenți din punct de vedere fiziologic. Au o bună capacitate de întindere, sînt aderenți, nu obstruează porii, sînt neiritanți pentru piele, ceea ce a dus la utilizarea lor în dermatologie în locul grăsimilor.

Prezintă marele avantaj că fiind hidrosolubili se pot spăla ușor cu apă.

Un neajuns al poliooxietilenglicolilor îl constituie tendința masei de a cristaliza, neajuns care poate fi ameliorat prin adausuri de substanțe tensioactive.

Bazele de polietilenglicoli pot fi asociate și cu alte baze de unguent. Polietilenglicolii sînt incompatibili cu iod, azotat de argint, acid salicilic, anestezină, tanin, fenol, penicilină.

Polizaharidele

Datorită capacității de a se hidrata cu apa și a forma geluri o serie de polizaharide se folosesc ca excipienți pentru unguente.

Amidonul intră în compoziția unguentului de glicerină care se prepară din amidon, apă și glicerină.

Gelul de metilceluloză poate constitui o bună bază de unguent. Gelul de metilceluloză se caracterizează prin reacție neutră, stabilitate față de descompunerea bacteriană și posibilitatea de spălare.

Gelurile de metilceluloză sînt tot atît de vîscoase ca și unguentele grase și favorizează o rezorbție mai bună decît grăsimile.

Sînt incompatibile cu taninuri, fenol, coloranți, acizi, săruri în concentrații mari.

Alginații. Se utilizează sărurile solubile ale acidului alginic, care la rîndul său este un produs obținut din algele brune. Solubil în apă rece și fierbinte cu care formează mucilagii. Gelurile de alginat sînt folosite ca baze de unguent mucilaginoase lipsite de grăsimi.

Au o capacitate de ungere mai bună ca gelul de metilceluloză. Prezintă și unele dezavantaje care limitează utilizarea lor. Astfel se produc precipitări cu sărurile metalelor grele și cu alcoolul.

Din categoria bazelor negrase mai pot fi menționate pectinele, agar-agarul, polivinilpirolidona.

O altă grupă de substanțe utilizate ca excipienți pentru unguente o constituie unii derivați polivinilici.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolul polivinilic. Capacitatea alcoolului polivinilic de a forma membrane și pelicule justifică utilizarea lui în unguente de protecție.

Alcoolul polivinilic prin formarea unor pelicule fine, stabile, nevolatile, nemetabolizabile și de o mare inerție chimică protejează pielea de contactul cu substanțele dăunătoare, fără să împiedice funcțiunile normale ale pielii.

Gelurile de alcool polivinilic constituie baze de unguente hidrofile în care se încorporează diferite substanțe active: antibiotice, derivați de hidrocortizon.

Carbopoli. Sînt polimeri de vinil cu greutate moleculară foarte mare.

Carbopolii pot fi folosiți ca baze de unguent hidrofile, ușor lavabile, stabile, neiritante pentru piele și cu cedare rapidă.

Se pot încorpora substanțe active foarte variate ca: aureociclină, acid benzoic, acid boric, acid salicilic, gudroane, ihtiol, iod etc.

Compușii cu funcții acide

În această grupă se includ acizii grași, sărurile lor și esterii acizilor grași.

Acizi grași. Constituie majoritatea în toate uleiurile vegetale sau animale, precum și în grăsimi. Nu există în natură în stare liberă ci în combinație cu glicerolul sub formă de gliceride.

Acizii grași utilizați în farmacie sînt acidul oleic și acidul stearic denumite oleină și respectiv stearină.

Acid stearic. Este utilizat ca materie primă la prelucrarea cremelor cu stearați (de amoniu, de potasiu sau trietanolamină).

Acidul stearic oficinal este un amestec de acid stearic, acid palmitic și cantități mici de alți acizi grași. Cînd se prescrie „stearină" se întrebuințează acid stearic.

Acidul stearic folosit în farmacie se prezintă fie sub formă de masă solidă de aspect cristalin, fie sub formă de paiete albe, grase la pipăit. Este insolubil în apă, solubil în amestec de alcool și eter. Are punct de topire 56—70°.

Săruri ale acizilor grași cu oxizi metalici

Emplastrul de plumb. Este un amestec de săruri de plumb ale acizilor grași din axungie și din uleiul de floarea-soarelui.

Scanned with OKEN Scanner

Esteri ai acizilor graşi

Esterii acizilor graşi cu glicerolul se află în stare naturală asociaţi în produsele grase animale sau vegetale din care sînt separaţi.

Monolaureatul de gliceril (masupol) este un emulgator neionogen care acţionează şi ca agent de consistenţă.

Monoleatul de gliceril (Tegin 0) este un emulgator neionogen de tipul U/A.

Monostearatul de gliceril, se utilizează ca agent stabilizator, agent de consistenţă şi emolient, în creme, unguente şi loţiuni.

Amestecuri de gliceride naturale

Grăsimi animale

Axungia. Grăsimea de porc, conţine gliceride ale acizilor stearic, palmitic, oleic. Are consistenţa moale, aspect omogen, culoare albă. Este practic insolubilă în apă, greu solubilă în alcool, uşor solubilă în eter, cloroform.

Axungia are o capacitate relativ redusă de a emulsiona apa. Prin asociere de alcool cetilic sau lanolină capacitatea de emulsionare creşte. Este foarte bine suportată de piele.

Prezintă dezavantajul că în timp, în prezenţa umidităţii, luminii, se poate autooxida. Adausuri de antioxidanţi ca benzoe, tocoferol, palmitat de ascorbil, întîrzie procesul de rîncezire.

În practică, axungia se întrebuinţează destul de rar la prepararea unguentelor. Nu este prevăzută în farmacopee.

Grăsimi vegetale

Uleiurile vegetale. Se utilizează uleiuri de: floarea-soarelui, sesam, măsline, migdale, seminţe de porumb, alune, ricin, in. În F.R. VIII figurează uleiul de floarea-soarelui şi uleiul de in.

Acestea se folosesc asociate cu baze de consistenţă ridicată cărora le micşorează punctul de topire şi le face mai emoliente, împiedicînd totodată uscarea. Uleiurile prezintă dezavantajul că rîncezesc uşor.

Grăsimile şi *uleiurile* vegetale hidrogenate. Se obţin prin saturarea parţială sau totală a acizilor graşi nesaturaţi din molecula gliceridelor. Sînt mai stabile decît grăsimile obişnuite, nu mucezesc aşa de uşor şi au afinitate faţă de grăsimile pielii.

Scanned with OKEN Scanner

Esteri ai acizilor graşi cu monoalcooli

Cetaceul. Se obţine din grăsimea aflată în cavităţile precraniene ale balenei *Physeter macrocephalus.* Se prezintă ca o masă albă, cu luciu sidefos, transparent în straturi subţiri, onctuos. Componentul principal este palmitatul de cetil.

Este solubil în eter, cloroform, uleiuri grase, uleiuri volatile, insolubil în apă. Are punct de topire 45—54°. Este un slab emulgator. Se asociază în baze de unguente pentru a le da consistenţa dorită. Intră în compoziţia cold-cremelor. Are efect emolient şi dă preparate cu aspect strălucitor.

Ceara. Ceara de albine se obţine din faguri, după separarea mierii, prin topire în apă caldă. Conţine 70% esteri ai acizilor din ceară în special palmitat de miricil şi 10—15% hidrocarburi saturate.

În farmacie se găseşte sub formă de masă solidă de culoare galbenă (ceara galbenă) sau albă obţinută prin albirea cerii galbene la lumina solară (ceara albă).

Este insolubilă în apă, solubilă în eter, cloroform, benzen, uleiuri grase. Are punct de topire 62—65°.

Este întrebuinţată ca excipient pentru unguente, pentru a le mări punctul de topire (intră în compoziţia unguentului emolient).

Are slabe proprietăţi emulgatoare, dînd pseudoemulsii A/U, care la aplicare pe piele se desfac şi lasă apa să se evaporeze dînd o senzaţie de răcorire. Nu rîncezeşte şi nu produce iritaţii sau sensibilizări.

Spanurile, sînt esteri parţiali ai acizilor graşi cu sorbitani ca şi polisorbaţii care sînt combinaţiile complexe ale spanurilor cu polietilenoxizii, sînt întrebuinţaţi în proporţie de 5—10% în diverse baze de unguent pentru a le mări capacitatea de încorporare a apei.

Siliconi. Sînt polimeri sintetici în care atomii de siliciu sînt cuplaţi prin atomii de oxigen, iar atomii terminali sînt ocupaţi cu diverşi radicali organici. În funcţie de gradul de polimerizare şi de radicalul organic se obţin produşi de polimerizare uleioşi, răşinoşi sau de consistenţa cauciucului.

Fiecare tip de ulei de silicon este caracterizat printr-o anumită vîscozitate. Potrivite pentru prepararea unguentelor sînt uleiurile de siliconi cu o vîscozitate de 300—500 cP.

Siliconii sînt termostabili, prezintă inerţie chimică şi proprietăţi hidrofobe. Datorită proprietăţilor hidrofobe sînt utilizaţi mai ales în unguente şi preparate dermatologice de protecţie.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele de siliconi sînt foarte bine tolerate, nu produc iritații cutanate. Nu se aplică pe pielea inflamată.

În general o bază de unguent este constituită din doi sau mai mulți excipienți.

Excipienții se aleg dependent de substanțele active care se încorporează și de modul cum trebuie să acționeze acestea.

Bazele în care se încorporează substanțele active pot fi baze grase anhidre, baze emulsii de tipul A/U, baze emulsii de tipul U/A și baze solubile în apă.

Baze grase anhidre

Sînt constituite din produse animale, vegetale și minerale (untură, vaselină, ceară, lanolină).

În asemenea baze se pot încorpora substanțe solubile în grăsimi (camfor, mentol, fenol etc.), pulberi insolubile în apă sau ulei.

Aceste baze de unguent produc la suprafața pielii un film protector iar substanțele active încorporate au mai mult o acțiune de suprafață. Dacă conțin emulgatori aceste baze pot încorpora apă și devin baze emulsii de tipul A/U.

Baze emulsii de tipul A/U

Sînt amestecuri de diferite grăsimi, uleiuri, derivați de hidrocarburi care conțin și emulgatori de tipul A/U. Bazele emulsii de acest fel conțin cantități apreciabile de apă încorporată ca fază internă. Au o capacitate de penetrare moderată.

Baze emulsii de tipul U/A

Faza internă este constituită din grăsimi, ceară etc., iar faza externă din apă, sau soluții apoase.

Aceste baze sînt ușor lavabile, cedează repede și integral substanțele medicamentoase și pătrund ușor prin piele.

Baze de unguente solubile în apă

Sînt constituite din excipienți hidrofili solubili în apă, sau care cu apa formează geluri coloidale.

Acești excipienți sînt: amidon, agar-agar, pectina, metilceluloza, alginat de sodiu, polietilenglicoli etc.

Scanned with OKEN Scanner

Asemenea baze au acțiune răcoritoare, sînt bine tolerate și cedează repede și integral substanțele medicamentoase.

În aceste baze se încorporează substanțe solubile în apă sub formă de soluții ca și substanțele solide insolubile sub formă de suspensii.

Prezintă dezavantajul că sînt ușor invadate de microorganisme și de aceea este necesar să se adauge conservanți.

PREPARAREA UNGUENTELOR

La prepararea unguentelor se disting următoarele faze: pregătirea bazei de unguent, dispersarea substanțelor medicamentoase, omogenizarea unguentului, verificarea calității, ambalarea.

Pregătirea bazei de unguent

În formulele magistrale de obicei se prescrie excipientul care urmează a fi folosit. Dacă acesta nu este indicat atunci se poate folosi ca excipient una din bazele de unguent înscrise în farmacopee, dependent de proprietățile substanțelor medicamentoase și de scopul urmărit.

Pentru unguentele înscrise în farmacopee se folosesc aceeași excipienți cînd concentrația substanței medicamentoase este diferită. Excipientul folosit se notează pe prescripția medicală. Dacă în rețetă nu se prevede concentrația substanței medicamentoase unguentul se prepară; dacă este menționat, după indicațiile din Formularul farmaceutic.

Prepararea unguentelor se face prin amestecarea componentelor care pot avea consistență și puncte de topire diferite.

Cînd toate componentele bazei de unguent au consistență moale sau lichidă, amestecarea se poate face la rece prin triturare la mojar pînă la omogenizarea amestecului. Cînd sînt prescrise și produse de consistență tare, cu punct de topire ridicat, este necesar să se folosească încălzirea.

Componentele cu punct de topire ridicat (ceară, cetaceu, parafină, colesterol etc.) se amestecă cu componentele moi și se topesc la temperatură moderată.

Topirea se realizează într-o capsulă de porțelan pe baia de apă, pentru a evita descompunerile.

Se topește mai întîi componenta cu punctul de topire cel mai ridicat (colesterol, parafină, ceară) amestecată cu o cantitate mică

Scanned with OKEN Scanner

din componenta ușor fuzibilă sau lichidă (uleiuri). Acestea din urmă scad punctul de topire al componentelor ce se topesc la o temperatură mai ridicată. Se adaugă apoi treptat celelalte componente în ordinea descrescătoare a punctului de topire.

Este util și procedeul de a aduce în capsulă toate componentele grase. În acest caz se pare că se produce o acțiune de dizolvare a componentelor solide de către cele lichide și temperatura necesară fluidificării amestecului este mai scăzută (decît punctele de topire cele mai ridicate).

Amestecul topit se strecoară prin tifon într-un mojar încălzit și se triturează pînă la răcire.

În cazul bazei de unguent emulsie, faza uleioasă fluidificată prin încălzire, se aduce în mojarul încălzit și se amestecă cu apa, încălzită la aceeași temperatură ca a fazei uleioase și se continuă trturarea pînă la obținerea unui unguent omogen (preferabil pînă la răcire). În timpul lucrului se curăță pereții mojarului și pistilul urmărind permanent omogenitatea amestecului.

Dispersarea substanțelor medicamentoase în baza de unguent

Substanțele active pot să se găsească dispersate în baza de unguent sub formă de soluție, de emulsie sau de suspensie cînd se obțin unguente de tip: soluție, emulsie, suspensie sau polifazice (soluție-emulsie-suspensie).

Substanțele moi, solubile sau miscibile cu baza de unguent se pot amesteca în mici porțiuni pînă se obține unguentul.

Unguentele soluții se pot obține prin dizolvarea substanțelor active în excipientul topit sau prin intermediul unui solvent volatil (cloroform, eter). În ultimul caz soluția obținută se amestecă cu excipientul topit după care se înlătură prin evaporare solventul. La concentrații prea mari de substanță activă solidă există riscul ca aceasta să cristalizeze la răcire. În astfel de situație substanța activă se va dispersa sub formă de suspensie. În unguentele care conțin excipienți susceptibili la oxidare se admite adăugirea de 0,03% α tocoferol sau alți antioxidanți solubili în faza grasă în proporție de pînă la 0,02%.

Substanțele ușor solubile în apă dar insolubile în grăsimi, se dizolvă în apă și se dispersează în baza de unguent în funcție de scopul terapeutic urmărit sub formă de emulsie de tipul A/U sau

Scanned with OKEN Scanner

U/A. În unguentele emulsii se adaugă 0,20 g% p. hidroxibenzoat de metil dizolvat în faza apoasă.

Unguente emulsii de tipul A/U se prepară de obicei cu ajutorul lanolinei, cantitate egală cu cantitatea de soluție apoasă rezultată. Cantitatea de apă întrebuințată pentru dizolvare se scade din greutatea excipientului menționînd acest lucru pe rețetă.

Lichidele nemiscibile cu baza de unguent se emulsionează.

Extractele se dizolvă într-un amestec de alcool 1 g, glicerină 3 g, apă 6 g, și din această soluție se ia cantitatea corespunzătoare conform prescripției și se emulsionează în baza de unguent.

Substanțele solide insolubile se dispersează în baza de unguent sub formă de suspensie. Pentru aceasta substanțele solide insolubile se pulverizează foarte fin și se dispersează ca atare, în baza de unguent.

Cantitățile mici de pulbere aproximativ 1—5% se triturează cu o mică porțiune de ulei gras, cu ulei de parafină sau cu o porțiune egală din baza de unguent pînă se obține o dispersare omogenă ca o pastă fină și apoi se adaugă baza de unguent în mici porțiuni, triturînd de fiecare dată. Cînd cantitatea de pulbere este mai mare de 5% este preferabil să se lucreze într-un mojar încălzit și cu baza topită pentru a se obține un amestec omogen.

Substanțele volatile se adaugă la sfîrșit în baza de unguent răcită.

La prepararea unguentelor se folosesc în farmacie diferite ustensile și aparate.

Pentru prepararea unor cantități mici de unguent se folosesc plăcile de sticlă, de porțelan sau de metal.

Cel mai des în practica farmaceutică sînt folosite mojarele de preferință cu interiorul mat sau lucios. Triturarea se face circular cu ajutorul pistilului iar unguentul care se ridică pe pereții mojarului se readuce în amestec cu ajutorul unei spatule flexibile.

Pentru topirea excipienților se folosesc capsule de porțelan sau patentule din metal smălțuit.

Se recomandă ca ustensilele ce servesc la prepararea unguentelor în farmacie să fie rezervate exclusiv acestui scop. Cînd se prepară cantități mai mari de unguente, se folosesc mojare cu pistil acționat mecanic.

Omogenizarea unguentelor

Omogenizarea cantităților mici de unguente se realizează prin triturare în mojare.

Scanned with OKEN Scanner

Omogenizarea cantităţilor mai mari de unguente se realizează în mori pentru unguente, mori cu discuri orizontale sau cu valţuri. Moara cu trei valţuri (fig. 48) este constituită din 3 cilindri orizontale cu suprafeţele netede. Cilindrul din mijloc se roteşte în jurul axului. Cele două laterale se pot apropia sau depărta şi se rotesc în sens invers faţă de mişcarea cilindrului median. Materialul este adus între primele două valţuri şi apoi trece pe al treilea valţ după care se culege. Acest mecanism asigură o bună omogenizare a unguentelor.

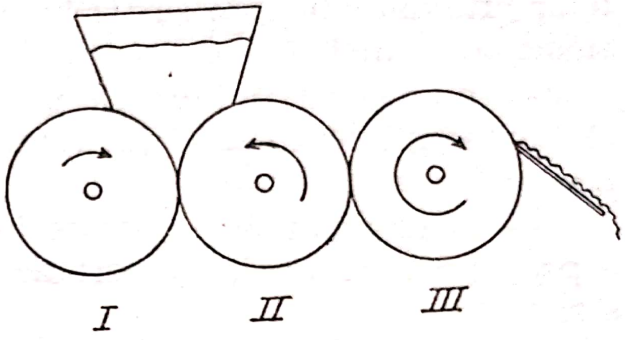


Fig. 48. — Moară (omogenizator) cu trei valţuri pentru unguente.

Ambalarea unguentelor

Unguentele se expediază în borcane de porţelan sau de sticlă acoperite cu capac izolat cu celofan, hîrtie pergaminată, în cutii de material plastic şi tuburi metalice.

Se recomandă ca la introducerea unguentului în borcan sau cutie să nu rămînă goluri de aer în masa lui care poate provoca alterarea.

Ambalajele de bachelită pot provoca descompunerea unor substanţe medicamentoase (săruri de mercur etc.).

Borcanele de sticlă nu sînt indicate în cazul unguentelor sensibile la acţiunea razelor solare.

Se evită de asemenea ambalarea unguentelor în cutii de lemn deoarece datorită permeabilităţii peretelui cutiei pot acţiona agenţii atmosferici şi componentele unguentului pot fi repede oxidate.

Tuburile de metal, cositor, aluminiu, material plastic, constituie ambalajele preferate pentru unguente. Ele protejează unguentul de acţiunea agenţilor atmosferici, împiedică pierderea apei prin evaporare, asigură conservarea preparatelor o perioadă de timp mai îndelungată.

Umplerea tuburilor se poate face manual, în cazul cantităţilor mici de unguent, sau cu ajutorul preselor manuale sau mecanizate.

Controlul calităţii

Unguentele trebuie să îndeplinească următoarele condiţii de calitate:

— să-şi păstreze consistenţa semisolidă şi să se înmoaie la temperatura corpului, fără să curgă şi să adere de piele sau mucoase;

Scanned with OKEN Scanner

— să aibă aspect omogen; substanţele să fie uniform dispersate, fără grunji; examinate pe o lamă în strat subţire la microscop sau cu lupa (4,5×) trebuie să aibă un aspect uniform fără particule aglomerate;

— substanţele medicamentoase folosite la prepararea unguentelor oftalmice trebuie să fie bine pulverizate spre a se obţine particule cu diametru de cel puţin 50 microni;

— unguentul trebuie să prezinte mirosul medicamentelor sau al excipienţilor utilizaţi, nu trebuie să prezinte miros rînced sau de mucegai;

— la unguentele preparate în farmacii în cantităţi mici farmacopeea prevede unele abateri ale greutăţii faţă de cantităţile prescrise;

— la preparatele industriale, abaterile în greutate nu trebuie să fie mai mari de ±5% faţă de greutatea declarată;

— pH-ul unguentelor variază de cele mai multe ori între 4,5 şi 6,5, cu excepţia acelora pentru care farmacopeea specifică alte indicaţii.

Exemple de unguente

În F.R. IX figurează o serie de formule de unguente care pot fi folosite ca baze pentru încorporarea diferitelor substanţe medicamentoase. Acestea sînt: unguent cu alcooli de lînă, unguent cu alcooli de lînă hidratat, unguent emulgator, unguent cu macrogoli, unguent simplu, unguent cu glicerină.

Unguent cu alcooli din lînă (Unguentum alcoholi lanae)

Conţine 95—105% alcooli din lînă, faţă de cantitatea prescrisă.

Alcoholi lanae	6,0 g	
Alcoholum cetylstearylicus	0,5 g	
Paraffinum	26,5 g	
Paraffinum liquidum	67,0 g	F.R. IX

Componentele se topesc pe baia de apă şi se triturează pînă la răcire.

Unguent de consistenţă semisolidă, alb sau alb-gălbui, cu miros caracteristic. Cu apa formează emulsii stabile de tipul A/U.

Scanned with OKEN Scanner

Unguent cu alcooli de lînă hidratat (Unguentum alcoholi lanae aquosum)

Conţine 90—110% unguent cu lanalcooli faţă de cantitatea prescrisă.

Unguentum alcoholi lanae	50 g
Solutio conservans	50 g F.R. IX

Unguentul cu lanalcooli şi soluţia conservantă se încălzesc la 60° şi se triturează pînă la răcire.

Unguent de consistenţă semisolidă, alb sau alb-gălbui, cu miros slab caracteristic.

Se conservă în flacoane bine închise, la loc răcoros.

Unguent emulgator (Unguentum emulsificans)

Conţine 2,2—3,2% alchilsulfat de sodiu exprimat în cetilsulfat de sodiu.

Alcoholum cetylstearylicus emulsificans	30 g
Oleum paraffini	35 g
Vaselinum album	35 g F.R. IX

Componentele se topesc la 60° şi se triturează pînă la răcire.

Unguent alb sau alb-gălbui cu miros slab caracteristic care cu apa dă emulsii.

Acest unguent sub formă hidratată este cunoscut sub denumirea de unguent emulgator apos.

Unguentul emulsificant anhidru poate fi utilizat şi pentru încorporarea soluţiilor apoase ale unor substanţe medicamentoase. Aceste baze de unguent permit prelucrarea de preparate dermatologice fie sub formă de unguent anhidru de tip U/A care are capacitatea de a emulsiona secreţiile, fie mai ales sub formă de emulsii de tipul U/A.

Alcoolul cetilstearilic emulgator (Lanette M) se prepară după F.R. IX din alcool cetilstearic 90 g, cetilsulfat de sodiu 10 g, apă 5 g. Se topeşte într-o capsulă pe baia de apă alcoolul cetilstearilic apoi se adaugă apă încălzită la fierbere şi cetilsulfatul de sodiu; amestecul se agită timp de 2—3 minute pînă la evaporarea totală a apei, se ia de pe foc şi se continuă triturarea pînă la răcire. Evaporarea apei trebuie să se facă cît mai repede, astfel se poate produce saponificarea cetilsulfatului de sodiu cînd unguentul va avea o reacţie acidă. Rezultă un amestec de consistenţă ceroasă de culoare

Scanned with OKEN Scanner

albă sau alb-gălbuie, sau lamele, granule sau solzi cu miros slab caracteristic. Alcoolul cetilstearilic emulgator se transformă în bază de unguent în urma asocierii cu vaselină și ulei de parafină.

Se topește pe baia de apă alcoolul cetilstearilic 30 g, ulei de parafină 35 g, vaselină 35 g și apoi se triturează în mojar pînă la răcire. Rezultă așa-numitul unguent emulsifiant sau emulgator (unguentum emulsificans) cunoscut și sub denumirea de Lanette M.

Unguent emulgator hidratat (Unguentum emulsificans aquosum)

Conține 90—110% unguent emulgator față de cantitatea prescrisă.

Unguentum emulsificans	40 g	
Solutio conservans	60 g	F.R. IX

Unguentul și soluția conservantă aduse la 60° se triturează pînă la răcire.

Unguent omogen de consistență semisolidă, alb, cu miros caracteristic.

Se conservă în flacoane bine închise, la loc răcoros.

Unguent cu macrogoli (Unguentum macrogoli)

Unguent cu polietilenglicoli.

Conține cantități egale de macrogol 400 și macrogol 4 000.

Macrogolum 400	500 g	
Macrogolum 4000	500 g	F.R. IX

Componentele se topesc pe baia de apă la 60° și se triturează pînă la răcire.

Unguent onctuos, alb, sidefos, aproape fără miros.

Solubil în apă, alcool, acetonă, practic insolubil în eter, grăsimi, uleiuri grase și ulei de parafină.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de umiditate, la loc răcoros.

Dacă se dorește un preparat cu consistență mai ridicată se înlocuiește 10 g de P.E.G. cu o cantitate egală de P.E.G.4000.

Pentru a se putea încorpora cantități de pînă la 25% apă sau soluții apoase se înlocuiește 5 g P.E.G.4000 cu o cantitate egală de alcool cetilstearilic.

Se păstrează în vase bine închise.

Scanned with OKEN Scanner

Unguent cu fenilbutazonă 4%
(Unguentum phenylbutazoni)

Conține 95—105% fenilbutazonă, față de cantitatea prescrisă.

Phenylbutazonum		4 g	
Unguentum simplex	*ad*	100 g	F.R. IX

Fenilbutazona se triturează cu o cantitate egală de unguent simplu topit, apoi se adaugă restul de unguent simplu și se triturează pînă la uniformizare și răcire.

Unguent omogen de consistență semisolidă, slab gălbui, cu miros slab de lanolină.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină și la loc răcoros.

Unguent de glicerină (Unguentum glyceroli)

Glicerolat de amidon.

Conține 92,5—105% glicerină față de cantitatea prescrisă.

Amylum tritici	7 g	
Methylii p-hydroxibenzoas	0,18 g	
Propylii p-hydroxibenzoas	0,02 g	
Glycerolum	93 g	
Aqua	7 g	F.R. IX

Amidonul, p-hydroxibenzoatul de metil și propil se tratează cu apă fierbinte și se triturează într-o capsulă de porțelan în prealabil încălzită, se lasă în repaus 10 minute; se adaugă glicerina încălzită la 90° pe baia de apă și se continuă încălzirea pe sită, cu flacără mică, amestecînd pînă la gelificare. Se completează cu apă fierbinte la 100 g și se amestecă pînă la omogenizare.

Prepararea unguentului de glicerină este ușurată dacă amestecul de amidon și apă este lăsat în repaus timp de 10 minute înainte de a adăuga glicerina.

Prepararea unguentului prin încălzirea pe baia de apă necesită un timp de lucru relativ lung (cîteva ore) de aceea se recomandă încălzirea direct pe sită la flacără mică cînd timpul se reduce la cca 15—20 minute.

Temperatura nu trebuie să depășească 140° cînd glicerina se descompune, preparatul se colorează și miroase a acroleină.

Unguent alb, translucid prin dizolvarea în apă, dă o soluție opalescentă, soluția are reacție neutră.

Glicerolatul preparat cu amidon de cartofi este mai sidefos și translucid, prezintă însă dezavantajul că este mai puțin stabil. Ami-

Scanned with OKEN Scanner

donul de orez și porumb necesită pentru gelificare o temperatură mai ridicată care poate descompune glicerina.

Emolient. Se întrebuințează mai ales ca bază de unguent hidrofilă pentru diferite medicamente topice.

Unguent simplu (Unguentum simplex)

Conține 90—110% lanolină și 90—110% vaselină față de cantitatea prescrisă.

Adeps lanae anhydricus	10 g	
Vaselinum album	90 g	F.R. IX

Lanolina anhidră și vaselina se topesc împreună într-o capsulă de porțelan pe baia de apă. Amestecul topit se strecoară prin tifon într-un mojar și se amestecă pînă la răcire.

Unguent omogen, de consistență semisolidă, alb-gălbui, cu miros slab de lanolină.

Se întrebuințează ca bază de unguent pentru încorporarea diferitelor substanțe terapeutic active.

Atunci cînd într-o prescripție medicală nu se specifică baza de unguent, se poate întrebuința acest unguent. Este prevăzut pentru prepararea unguentelor oficinale cu acid boric, camfor, tetraciclină, suf.

Se conservă în vase bine închise, la loc răcoros.

Emolient. Se folosește ca excipient pentru încorporarea unor medicamente topice.

În continuare sînt menționate unguentele care conțin substanțe medicamentoase înscrise în F.R. VIII și F.R. IX.

Unguent cu acetat de hidrocortizon 1%
(Unguentum hydrocortisoni acetatis)

Conține 90—110% acetat de hidrocortizon față de cantitatea prescrisă.

Hydrocortisoni acetas	1,0 g	
Cholesterolum	3,5 g	
Adeps lanae anhydricus	8,0 g	
Vaselinum	80,5 g	
Paraffinum	7,0 g	F.R. IX

Acetatul de hidrocortizon se triturează cu o cantitate dublă din baza de unguent topită apoi se adaugă restul bazei de unguent triturînd pînă la omogenizare și răcire.

Scanned with OKEN Scanner

Unguent omogen, de consistență semisolidă, gălbui, cu miros slab de lanolină.

Se prepară la nevoie.

Se conservă în flacoane bine închise și la loc răcoros.

Este indicat în eczeme și dermite subacute și cronice, neurodermite, prurit localizat, cu sau fără lichenificare.

Unguent cu acid boric (Unguentum acidi borici)

Acidum boricum (VIII)	10 g
Unguentum simplex	90 g F.R. VIII

Acidul boric se triturează cu o cantitate egală de unguent simplu topit, se adaugă treptat restul de unguent simplu și se amestecă pînă la uniformizare.

Se obține un unguent slab-gălbui, cu miros slab de lanolină.

Unguent cu camfor (Unguentum camphorae)

Camphora	10 g
Unguentum simplex	90 g F.R. VIII

Camforul pulverizat se dizolvă în unguentul simplu prin ușoară încălzire, se agită ușor de cîteva ori, apoi se lasă să se răcească.

Proprietăți: unguent alb, cu miros de camfor.

Se conservă în borcane bine închise.

Camforul se pulverizează prin intermediul eterului.

Prepararea unguentului cu camfor nepulverizat și fără a încălzi unguentul simplu, pe baia de apă, duce la un preparat neomogen.

Revulsiv calmant al degerăturilor și pruritului este recomandat în degerături, prurit prin aplicații sau fricții pe regiunea bolnavă.

Unguent cu clorhidrat de pilocarpină 2%
(Unguentum pilocarpini hydrochloridi)

Conține 95—105% clorhidrat de pilocarpină față de cantitatea prescrisă.

Pilocarpini hydrochloridum	2 g
Unguentum simplex	88 g
Aqua	10 g F.R. IX

Scanned with OKEN Scanner

Clorhidratul de pilocarpină se dizolvă în apă și soluția se emulsionează cu unguentul simplu, triturînd pînă la omogenizare.

Unguent omogen, de consistență semisolidă, alb-gălbui.

Indicat în glaucom. Se aplică pe marginea ciliară palpebrală de 3—5 ori/zi pentru obținerea efectului continuu.

Unguent cu tetraciclină (Unguentum tetracyclini)

Clortetracyclinum	3 g	
Unguentum simplex	97 g	F.R. VIII

Unguentul simplu se sterilizează la 180°. Clorhidratul de clortetraciclină se triturează cu 10 g din unguentul simplu răcit la 40—50°, după care se adaugă restul de unguent simplu și se amestecă pînă la uniformizare. Prepararea trebuie să se facă aseptic.

Are acțiune bacteriostatică și este indicat în afecțiuni dermatologice și oftalmologice.

Unguent cu oxid galben de mercur 2%
(Unguentum hydrargyri oxydi flavi)

Conține 95—105% oxid galben de mercur față de cantitatea prescrisă.

Hydrargyri oxydatum flavum	2 g	
Parafinum liquidum	4 g	
Adeps lanae anhydricus	5 g	
Vaselinum album	89 g	F.R. IX

Oxidul galben de mercur se triturează în mojar cu uleiul de vaselină. Vaselina și lanolina se topesc împreună, iar după răcire se adaugă treptat peste oxidul galben de mercur, amestecînd pînă la omogenizare.

Triturarea oxidului galben de mercur direct fără adaus de ulei de parafină poate să ducă la o descompunere parțială a acestuia.

Unguent galben-portocaliu omogen de consistență semisolidă, cu miros slab de lanolină.

În farmacie unguentul cu oxid galben de mercur se prepară la nevoie, dacă și-a modificat aspectul nu se întrebuințează.

Se conservă în borcane colorate sau de porțelan, bine închise, într-un loc răcoros.

Pentru unguentul oftalmic se recomandă folosirea oxidului galben de mercur proaspăt preparat, cînd pulberea este extrem de fină.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, se va lucra în condiţii de asepsie sterilizînd mojarul şi baza de unguent.

La preparare se evită ustensilele metalice care pot determina reducerea oxidului galben de mercur metalic iar preparatul se înnegreşte.

Acest unguent este adesea prescris în unele afecţiuni oftalmologice. Se aplică în cantităţi mici şi în strat subţire, astfel ca să acopere în întregime regiunea afectată. Se aplică o dată pe zi dimineaţa; se va evita să se aplice seara.

Este folosit şi ca antiseptic şi astringent în aplicaţii topice.

Unguent cu oxid de zinc 10% (Unguentum zinci oxydi)

Conţine 94—106% oxid de zinc faţă de cantitatea prescrisă.

Zinci oxydum	10 g	
Unguentum simplex	90 g	F.R. IX

Oxidul de zinc fin pulverizat se triturează cu o cantitate egală de unguent simplu topit, pînă se obţine o pastă omogenă, apoi se adaugă restul de unguent simplu şi se triturează pînă la uniformizare şi răcire.

Unguent omogen, de consistenţă semisolidă, alb-gălbui, cu miros slab de lanolină.

Se conservă în flacoane bine închise, la loc răcoros.

Se întrebuinţează ca sicativ şi astringent în unele afecţiuni ale pielii. Se aplică în strat subţire pe locul afectat.

Unguent cu sulf (Unguentum sulfuris)		
Sulfur praecipitatum	10 g	
Zincum sulfuricum	10 g	
Sapo kalinus	15 g	
Aqua	5 g	
Unguentum simplex	50 g	F.R. VIII

Sulful precipitat se triturează cu o cantitate egală de unguent simplu, se adaugă apoi restul de unguent simplu şi săpunul de potasiu, se încorporează sulfatul de zinc dizolvat în apă la fierbere şi se amestecă pînă la omogenizare.

Unguent de culoare galbenă.

În urma reacţiei de dublu schimb dintre săpunul de potasiu şi sulfatul de zinc se formează săpunul de zinc care are rol de emulgator A/U şi îmbunătăţeşte calitatea preparatului.

Scanned with OKEN Scanner

La prepararea acestui unguent se foloseşte sulful precipitat deoarece se rezoarbe mult mai bine decît sulful coloidal. Sulful sublimat nu se întrebuinţează deoarece se rezoarbe cel mai greu.

Săpunul de zinc este mai puţin iritant decît cel de potasiu, are proprietăţi antiseptice, astringente, şi în plus îmbunătăţeşte rezorbţia sulfului.

Unguentul sulfurat se încadrează în grupa unguentelor emulsii-suspensii (sulful este dispersat sub formă de suspensie, iar soluţia apoasă de sulfat de zinc ca emulsie).

Pentru a îmbunătăţi dispersarea cît mai fină a sulfului se mai recomandă ca agenţi de dispersie tween 20, 60, 80, lanolină.

Se întrebuinţează ca antiparazitar, în eczeme, dermatite, acnee. În tratamentul scabiei se aplică prin fricţiune energică pe locul afectat.

În afara acestor preparate în farmacie se mai elaborează după formule date prin fişe tehnice ale I.C.S.M.C.F. o serie de preparate care sînt menţionate în continuare.

Unguent cu dermatol
(Unguentum bismuthi subgallas 10%)

Bismuthi subgallas	10 g
Vaselinum album	90 g

Unguent suspensie obţinut prin dispersarea dermatolului în vaselină.

Antiseptic slab, astringent, sicativ. Se aplică sub formă de pansamente în plăgi, ulcere, eczeme, arsuri.

Unguent gomenolat (Unguentum cum aetheroleum niaouli)

Aetheroleum Niaouli	2 g
Vaselinum album	98 g

Antiseptic, indicat în rinite, rinofaringite acute şi cronice.

Se introduce de 2—3 ori pe zi cîte o cantitate mică de unguent în fiecare narină.

Unguent emolient (Unguentum emoliens)

Cera alba	17 g
Stearinum	17 g
Paraffinum liquidum	56 g
Aqua	10 g
Aetheroleum lavandulae	2 picături

Scanned with OKEN Scanner

Emolient. Indicat în dermatologie, ca excipient pentru medicamente de uz extern și în cosmetică.

Unguent cu ichthyol 10% (Unguentum ichthyoli 10%)

Ammonii ichthyolsulfonas	10 g
Vaselinum album	90 g

Antiinflamator și decongestiv, este indicat în degerături, rosături, fisuri anale, unele dermatoze.

Unguent cu salicilat de metil 10% (Unguentum methyli salicylici 10%)

Methylii salicylas	10 g
Vaselinum album	90 g

Analgezic cu ușoară acțiune iritantă locală. Indicat în altralgii, nevralgii sciatice intercostale, mialgii.

Se aplică în strat subțire și se masează ușor locul dureros, după care se acoperă cu o compresă caldă, uscată.

Unguente magistrale

Sulf precipitat	1 g
Balsam de Peru	1 g
Vaselină	20 g

Sulful precipitat cernut prin sita a VII-a se triturează în mojar cu o cantitate egală sau dublă de vaselină, pînă se obține o dispersie omogenă.

Balsamul de Peru este un lichid de consistență sirupoasă, insolubil în apă, în uleiuri grase. Deși miscibil cu vaselina unguentul rezultat este iritant și lasă pe piele o senzație de arsură.

De aceea, pentru dispersarea lui în vaselină se amestecă la început cu o cantitate egală de ulei de ricin și apoi cu vaselina (din care se scade cantitatea de ulei de ricin folosită la dispersia balsamului).

Amestecul omogen se aduce treptat peste sulful dispersat cu vaselină și se continuă triturarea pînă la obținerea unguentului.

În locul uleiului de ricin ca agent de dispersie se poate folosi

Scanned with OKEN Scanner

lanolină sau polisorbat 80, 20 sau 60, aplicînd aceeaşi tehnică de preparare.

Ichtiol Talc Oxid de zinc	aa	2 g
Soluţie de hidroxid de calciu Ulei de floarea-soarelui	aa	5 g
Lanolină Vaselină	aa	15 g

Soluţia de hidroxid de calciu şi uleiul de floarea-soarelui se aduc într-un balon şi se agită puternic pînă la emulsionare; se obţine linimentul oleo-calcar.

Separat se obţine o pulbere compusă din talc şi oxid de zinc peste care se adaugă emulsia în mici porţiuni şi apoi vaselina şi lanolina, topite la un loc. La sfîrşit se adaugă ichtiolul triturînd pînă la obţinerea unguentului.

Acid salicilic	0,2 g
Oxid de zinc	3,0 g
Săpun de potasiu	5,0 g
Ulei de cad	2,5 g
Vaselină	20 g

Acidul salicilic se dizolvă în 2 ml eter, se dispersează în vaselină şi se menţine pe baia de apă pînă la îndepărtarea eterului.

Oxidul de zinc se triturează cu săpunul de potasiu şi în amestec se încorporează uleiul de cad. După omogenizare se adaugă treptat vaselina în care s-a încorporat acidul salicilic.

Uleiul de cad este emulsionat de săpunul de potasiu.

O dispersare bună a uleiului de cad se poate face şi cu lanolină, ulei de ricin sau emulgin.

Extract de beladonă Novocainină Extract de Ratania	aa	0,25 g 1 g
Vaselină		15 g

Se dizolvă clorhidratul de novocainină în cîteva picături de apă direct în mojar, se adaugă extractul de beladonă şi se triturează pînă la dispersarea omogenă.

Amestecul obţinut se emulsionează cu 1 g lanolină anhidră.

Extractul de ratania se pulverizează şi se aduce într-o capsulă mică de porţelan cu 2 ml apă la 40° şi se lasă în repaus ca să se îmbibe cu apă.

Se emulsionează apoi cu 2 g lanolină şi restul de vaselină (lanolina adăugată se scade din cantitatea de vaselină).

Scanned with OKEN Scanner

Amestecul rezultat se aduce în mici porțiuni triturînd de fiecare dată pînă la omogenizare peste amestecul de novocainã și extract de beladonă. Se triturează pînă la obținerea unguentului.

Penicilină	100 000 U.I.
Vaselină albă	78 g
Parafină lichidă	10 g
Lanolină anhidră	10 g
Apă distilată	2 g

Vaselina, lanolina și uleiul de parafină se topesc împreună pe baia de apă.

Se filtrează la cald, prin hîrtie de filtru sau pînză deasă, într-o capsulă și se sterilizează la 160° timp de 1 oră.

Penicilina se aduce aseptic din flacon într-un mojar sterilizat la etuvă. Penicilina rămasă pe flacon se dizolvă în cantitatea de apă prescrisă și soluția se aduce în mojar.

Soluția de penicilină se amestecă repede cu baza de unguent sterilizată și semifluidificată la 35—40° triturînd pînă la obținerea unguentului.

Se trece apoi unguentul în borcan de sticlă sau de porțelan, sterilizat și se astupă cu capac.

În locul apei, pentru dizolvarea penicilinei se poate folosi o soluție tampon de fosfat de sodiu sau o soluție de citrat de sodiu.

La prepararea unguentului cu penicilină se evită folosirea ustensilelor de metal, penicilina fiind inactivată de ionii metalici.

De asemenea, se va avea în vedere că și substanțele cu caracter acid sau alcalin, oxidanții, unele enzime, sărurile metalelor grele, taninurile, alcoolul, glicerina, propilenglicolii, produc inactivarea penicilinei.

Creme

Sînt unguente asemănătoare ca înfățișare cu smîntîna. Sînt unguente-emulsii de ambele tipuri cu un conținut apreciabil de apă sau geluri cu bază de săpunuri. Se întrebuințează mai mult ca preparate cosmetice, în vederea îngrijirii pielii feței și vor fi tratate la capitolul despre preparate dermatocosmetice.

Paste

Pastele sînt unguente-suspensii cu un conținut de 25—50% pulberi cu consistență tare.

În paste se prescriu o serie de substanțe solide, ca de exemplu: amidon, oxid de zinc, carbonat de calciu, talc, acid salicilic etc.

Scanned with OKEN Scanner

Ca bază de unguent se folosesc excipienți grași, axungie, ceară, lanolină, vaselină, ulei de parafină etc., sau excipienți hidrofili, glicerogeluri de amidon, de gelatină, de pectină sau de tragacantă.

Pastele se prepară la fel ca orice unguent-suspensie.

Avînd în vedere conținutul crescut în fază solidă pentru obținerea unor preparate uniforme trebuie respectate anumite condiții. Astfel, faza solidă se încorporează sub formă de pulbere foarte fină, într-un mojar încălzit care conține masa topită, triturînd energic pînă la răcire pentru a obține un amestec omogen.

F.R. prevede un astfel de unguent și anume:

Unguent cu oxid de zinc și acid salicilic (Unguentum zinci oxydi cum acido salicylico)

Conține 94—106% acid salicilic și 94—106% oxid de zinc, față de cantitățile prescrise.

Acidum salicylicum	2 g	
Zincum oxydum	25 g	
Amylum tritici	25 g	
Vaselinum album	48 g	F.R. IX

Acidul salicilic pulverizat se amestecă cu oxidul de zinc și amidonul și se trece prin sita VII. Vaselina topită se adaugă în porțiuni mici peste amestecul de pulberi, într-un mojar încălzit și se triturează pînă la uniformizare. Se va evita folosirea spatulelor de fier.

Se recomandă folosirea unui mojar încălzit și adăugarea vaselinei în stare semifluidificată pentru a ușura omogenizarea și a evita răcirea bruscă a pastei pe pereții mojarului și deci obținerea unui preparat neomogen.

Unguent omogen de consistență tare, alb sau cu nuanță slab roz, fără miros.

Se conservă în borcane bine închise, la loc răcoros.

Se întrebuințează ca absorbant, astringent, topic, protector.

Farmacopeea precizează că ori de cîte ori se prescrie *Pastă zinci oxydi* se va elibera unguentul cu formula de mai jos:

Zincum oxydum (VII)	25 g
Amylum tritici	25 g
Vaselinum album	50 g

În timp în unguent se pot forma grunjuri, în acest caz unguentul nu se folosește.

Scanned with OKEN Scanner

UNGUENTE DE PROTECȚIE

Unguentele de protecție sînt preparate destinate să protejeze pielea. Aceste unguente pot fi: hidrofobe, hidrofile și unguente care formează filme.

Asemenea unguente protejează pielea împotriva unor agenți externi (lumină, radiații), împotriva acizilor, alcalilor, solvenților și substanțelor chimice iritante.

La prepararea unguentelor hidrofobe se folosesc uleiuri vegetale sau minerale, grăsimi, ceară, acid stearic, parafină, uleiuri de siliconă, span.

Unguentele hidrofile se prepară cu amidon, gelatină, glicerină, metilceluloză, săpun, cazeină, propilenglicol, esteri ai acizilor grași, cu polietilenglicolii, polisorbați.

Unguentele peliculogene au la bază: gelatină, metil și carboximetilceluloză, alcool polivinilic, glicerogel de amidon, glicerină etc. Un exemplu este prezentat în continuare.

Gelatină	2 g
Glicerină	15 g
Apă	38 g
Amidon	15 g
Talc	15 g
Oxid de zinc	7,5 g
Ulei de floarea-soarelui	10 g
Acid boric	1,5 g

Gelatina tăiată mărunt se îmbibă cu 20 ml apă, într-o capsulă de porțelan timp de 1/2—1 oră, apoi se încălzește pe baia de apă la 60°, pînă la dizolvarea ei. Se adaugă apoi glicerina încălzită la 60° și soluția apoasă de acid boric dizolvat la cald în restul de apă.

Separat, se prepară în mojar o pulbere compusă din amidon, oxid de zinc și talc, se cerne prin sita VII, apoi se amestecă prin triturare cu uleiul de floarea-soarelui și cu soluția caldă de gelatină adăugată în mici porțiuni. Amestecul lichid cald se triturează pînă se întărește și se omogenizează.

Gelatina se mărunțește pentru a grăbi procesul de îmbibare.

Pulberea compusă se trece prin sita VII pentru a asigura obținerea unui unguent omogen, lipsit de grunji.

De asemenea, trebuie să se lucreze într-un mojar încălzit, pentru ca amestecul să nu se solidifice brusc în timpul preparării.

Se conservă în borcane bine închise, la loc răcoros.

Scanned with OKEN Scanner

Se aplică după o prealabilă încălzire, întinzîndu-se uşor pe piele. La suprafaţa pielii se formează o peliculă care protejează pielea fără să împiedice funcţiunile ei.

Ceară galbenă	25 g
Ulei de floarea-soarelui	49 g
Ulei de silicon U 300	20 g
Acid undecilenic	5 g
Cloramfenicol	1 g

Se topeşte ceara într-o capsulă pe baia de apă. Se adaugă uleiul de floarea-soarelui, siliconul şi acidul undecilenic. Amestecul fluid se aduce într-un mojar încălzit şi se triturează pînă la răcire. În acest unguent se încorporează cloramfenicolul.

Unguent de protecţie hidrofob, cu acţiune fungicidă.

Cerate

Ceratele sînt forme farmaceutice cu o compoziţie asemănătoare unguentelor de care se deosebesc prin aceea că conţin în cantitate mai mare componente care le ridică punctul de topire.

În acest capitol se înglobează creioanele de buze numite cerate labiale.

În compoziţia ceratelor intră ceara, cetaceu, stearina, parafina, mai rar unt de cacao, alături de componente moi sau lichide, vaselină, ulei de parafină etc. Un exemplu de cerat labial este următorul:

Ceară albă	10 g
Vaselină	10 g
Ulei de parafină	5 g
Ulei de roze	4 pic.
Carmin	0,50 g

Se topesc pe baia de apă la 65°, într-o capsulă de porţelan, ceara albă, vaselina. Amestecul fluid strecurat prin tifon se aduce treptat peste colorant triturat într-o capsulă cu uleiul de parafină.

Cînd masa este aproape răcită la temperatura de 50° se adaugă uleiul de roze, se amestecă şi se toarnă în formele de cerate, unse în prealabil cu ulei de parafină şi aşezate vertical.

După răcire se scot din forme şi se taie în bucăţi de 4—5 cm, se învelesc în hîrtie cerată sau staniol.

Uleiul de roze se adaugă în amestecul uşor răcit, pentru a evita volatilizarea acestuia.

Coloranţii folosiţi trebuie să fie inofensivi.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a evita rîncezirea în timp, se pot folosi conservanţi.

Ceratele labiale se prezintă sub forma unor bucăţi cilindrice de aspect omogen, lungi de 4—5 cm, albe sau de culoare roşie, cu miros de roze.

Se conservă în cutii bine închise, la loc răcoros.

Se întrebuinţează ca emolient şi uneori ca bază pentru încorporarea substanţelor medicamentoase.

SUPOZITOARE

Supozitoarele *(suppositoria)* sînt preparate farmaceutice de diferite forme, destinate a fi administrate pe cale rectală, vaginală sau uretrală.

După locul de aplicare se numesc: supozitoare rectale, supozitoare vaginale (ovule, globule), supozitoare uretrale (bujiuri).

— supozitoarele rectale au formă cilindroconică sau alte forme (fig. 49) cu diametrul bazic 8—10 mm, lungimea de 20—30 mm şi greutatea de 2—3 g pentru adulţi şi 1—2 g pentru copii;

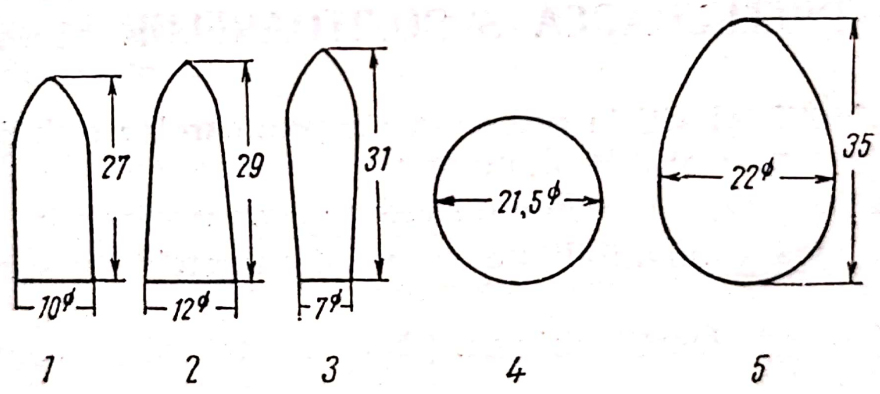


Fig. 49. — Forme de supozitoare cu dimensiunile în mm:

1) — formă cilindrică; 2) — formă cilindro-conică; 3) — formă de torpilă; 4) — formă sferică pentru supozitoare vaginale (globule); 5) — formă ovoidă pentru supozitoare vaginale (ovule).

— supozitoare vaginale de formă sferică sau ovoidală; greutatea lor diferă după excipienţii folosiţi; cele preparate cu unt de cacao sau alte grăsimi au greutatea de 2—4 g, cele preparate cu masă gelatinoasă 6—12 g. Dependent de formă se mai numesc ovule sau globule;

— supozitoare uretrale, cu formă de cilindri ascuțiți la un capăt cu o lungime de 5—10 cm și greutatea în funcție de diametru.

Diferența dintre supozitoarele rectale, vaginale sau uretrale este legată de forma și greutatea lor, de calea de administrare, de scopul terapeutic urmărit.

Utilizarea supozitoarelor rectale prezintă o serie de avantaje:

— pot produce o acțiune locală în cazul medicamentelor dezinfectante, antihemoroidale sau antihelmintice;

— se utilizează și pentru o acțiune generală în caz de intoleranță pe cale bucală sau în pediatrie, în care caz medicamentele pătrund direct în circuitul sanguin evitînd bariera hepatică iar efectul substanțelor active este mai prompt, mai rapid decît pe cale orală;

— asigură o administrare mai ușoară a medicamentelor la copii.

Supozitoarele rectale sînt preparate care se administrează și pentru acțiune locală ca antihemoroidale, purgative etc. Ovulele și bujiurile se administrează pentru acțiunea locală pe mucoasele respective ca antiseptice, antiinflmatoare etc.

EXCIPIENȚII UTILIZAȚI LA PRELUCRAREA SUPOZITOARELOR

Excipienții folosiți la prepararea supozitoarelor trebuie să îndeplinească anumite cerințe și anume:

— să fie inerți din punct de vedere farmacodinamic;

— să aibă compatibilitate cu medicamentele cu care se asociază;

— să posede inerție chimică (să fie neutri, să nu conțină grupe ușor reactive);

— să aibă un punct de topire în jurul temperaturii corpului;

— un interval potrivit între punctul de topire și cel de solidificare;

— să fie stabile din punct de vedere fizic;

— să aibă capacitatea de a încorpora soluții apoase;

— să posede plasticitatea și elasticitatea necesară încît să poată fi modelat, presat sau turnat în forme.

Excipienții folosiți la prepararea supozitoarelor pot fi clasificați în: excipienți liposolubili (grăsimi naturale, preparate sintetice), emulsionabili și hidrosolubili.

Scanned with OKEN Scanner

Excipienţi liposolubili

Untul de cacao prevăzut în F.R. IX este excipientul clasic cel mai utilizat la prelucrarea supozitoarelor. Compoziţia sa este alcătuită din trigliceride mixte oleopalmitostearice cu punct de fuziune 30—35°. Plăci sau fragmente neregulate, alb gălbui, cu miros caracteristic de unt de cacao şi gust plăcut.

Se obţine din seminţele de cacao prin presare la cald, a seminţelor decorticate şi torefiate de *Theobroma cacao.*

Se conservă în bloc (răzuit se rîncezeşte) în flacoane bine închise, la loc răcoros, ferit de lumină. Este compatibil cu majoritatea substanţelor medicamentoase. Se pretează la prepararea prin toate metodele. Indicele de aciditate scăzut, buna toleranţă reprezintă alte avantajii.

Incorporarea substanţelor active în untul de cacao se face în funcţie de proprietăţile fizico-chimice ale acestora. Substanţele insolubile se încorporează sub formă de suspensie. În cazul cantităţilor mari masa devine sfărîmicioasă datorită scăderii rezistenţei mecanice.

Lichidele insolubile sau nemiscibile provoacă de asemenea neajunsuri, masa pierzîndu-şi maleabilitatea şi devenind sfărîmicioasă. Lichidul poate separa în timpul preparării sau după aceea.

Aceste neajunsuri se pot remedia prin adăugarea unei mici cantităţi de ulei de ricin, sau lanolină, sau un emulgator de tipul A/U, colesterol 1—2%. Lanolina prezintă dezavantajul că dă emulsii prea stabile care se rezorb mai greu.

Untul de cacao prezintă unele neajunsuri: o slabă capacitate de încorporare a apei, existenţa mai multor modificări cu puncte de fuziune diferite: forma cu p.t. 18°, forma cu p.t. 22°, forma cu p.t. 31°, forma cu p.t. 35°, formarea de eutectice cu unele substanţe: cloral, camfor cu p.t. scăzut, rezorbţia medicamentelor încorporate se face mai greu.

Pentru a mări capacitatea de emulsionare a apei, se poate asocia pînă la 10% lanolină, cantitate mai mare îi scade rezistenţa mecanică. S-a mai propus lecitină, colesterol, oleat de calciu etc.

Pentru a remedia scăderea punctului de fuziune se recomandă adaus de ceară sau cetaceu.

Datorită acestor neajunsuri s-a urmărit să se găsească substanţe sau amestecuri de substanţe care să înlocuiască untul de cacao.

Scanned with OKEN Scanner

Excipienţi emulsionabili

Acest tip de excipienţi este reprezentat în special de polisorbatul 61. Masă ceroasă, galbenă, p.t. 55°—60°. Au proprietatea unică pe care nu o au alte baze de a se congela foarte repede la temperatura camerei într-o ceară compactă.

Prin formarea unei emulsii U/A permite difuzarea ușoară a medicamentelor. Nu sînt toxice, iritante și nu rîncezesc.

Este o bază de supozitoare compatibilă cu majoritatea medicamentelor de administrare rectală și asigură o cedare mai prelungită.

Obișnuit polisorbatul 61 se utilizează fie ca atare, fie asociat cu lanolină 10% sau polietilenglicol 1 500 (10% cu proporţii de apă variind între 5—30%).

Excipienţi hidrosolubili

Excipienţii solubili în apă pun în contact direct substanţa activă cu mucoasa asigurînd astfel o rezorbţie bună a medicamentelor. Din această categorie de excipienţi face parte masa gelatinoasă, gelurile de coloizi hidrofili și produse sintetice care se dizolvă sau se dispersează în apă datorită proprietăţilor lor hidrofile.

Masa gelatinoasă este un amestec de gelatină, glicerină și apă în diferite proporţii.

F.R. IX prevede prepararea acestui excipient utilizat la supozitoarele vaginale după următoarea formulă:

Gelatină albă	2
Glicerină	10
Apă	4

Foile de gelatină tăiate în fragmente mici se lasă în contact cu apa pînă ce aceasta este absorbită în întregime.

Masa obţinută se aduce peste glicerina ușor încălzită și amestecul se menţine pe baia de apă pînă la completa dizolvare. Se completează apa evaporată și se strecoară prin tifon. Temperatura la care se încălzește amestecul să nu depășească 60° cînd se influenţează în mod negativ capacitatea de gelificare a gelatinei.

Cantităţile de gelatină, glicerină, apă pot să varieze dependent de natura substanţelor care urmează să se încorporeze ca și de cantităţile acestora. Glicerolul care are rolul de a împiedica evaporarea apei poate fi înlocuit cu propilenglicol, sorbitol sau manitol.

Uneori gelatina este înlocuită cu Pharmagel A (cationic) sau Pharmagel B (anionic), cu care se pot evita unele incompatibilităţi.

În masa gelatinoasă se pot încorpora medicamente lichide sau

Scanned with OKEN Scanner

solide, solubile în apă sau miscibile cu apa sau glicerina. Substanţele solide, solubile se dizolvă într-o cantitate mică de apă, care se scade din apa prevăzută în formulă şi soluţia se încorporează în masa gelatinoasă amestecînd uşor pînă la omogenizare.

Substanţele lichide sau vîscoase solubile, de exemplu, ichtiolul, se adaugă în masa gelatinoasă strecurată destul de caldă, omogenizînd bine înainte de turnare. Lichidele nemiscibile se pot emulsiona datorită prezenţei gelatinei, triturînd pînă la omogenizare.

Substanţele solide insolubile se adaugă sub formă fin pulverizată în masa semisolidificată amestecînd uşor spre a putea evita încorporarea bulelor de aer. Temperatura amestecului să nu depăşească 40°. La o temperatură mai ridicată apare riscul sedimentării pulberilor ceea ce duce la produse neuniforme.

Supozitoarele preparate cu gelatină glicerinată nu se topesc la temperatura corpului ci se dizolvă în secreţiile sau conţinutul cavităţilor în care sînt introduse.

Masa gelatinoasă prezintă dezavantajul higroscopicităţii şi acţiunii iritante din cauza glicerolului. Constituie un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor.

Nu poate fi prelucrată la rece şi prezintă unele incompatibilităţi ale gelatinei (tanin, metale grele etc.) şi ale glicerolului (borax, siliconi etc.).

S-au mai propus şi alte geluri de *agar-agar*.

Se dispersează 1 g agar în 29 p apă, se adaugă 0,30 g carbonat de sodiu pentru neutralizare şi se sterilizează.

Săpunul este folosit la prepararea supozitoarelor din timpurile cele mai vechi. Se foloseşte în special săpunul de sodiu şi anume stearatul de sodiu. Se întrebuinţează la prepararea supozitoarelor cu acţiune laxativă şi sînt cunoscute sub numele de supozitoare de glicerină; formula este dată la exemple.

Polietilenglicolii (macrogoli) sînt foarte solubili în apă, alcooli, esteri, cetone, dar insolubili în eter, hidrocarburi. Cu uleiurile minerale şi vegetale sînt incompatibili, amestecurile respective rezultă neomogene şi sînt nestabile. Toleranţa fiziologică este foarte bună dar pot produce senzaţii de arsură, datorită cărora are loc o eventuală eliminare reflexă a supozitoarelor rectale. Ca excipienţi pentru supozitoare se pretează tipurile cu vîscozitate mare. Sînt recomandaţi în regiunile calde unde punctul de fuziune scăzut al bazelor clasice, cum este untul de cacao, ridică problema conservării.

Polietilenglicolii au punct de fuziune ridicat (50—60°) dar sînt solubili în secreţiile mucoasei rectale.

Postonal. Este ca polietilenglicolii un polimer al oxidului etilen. Datorită unei incomplete polimerizări a oxidului de etilen şi a pre-

Scanned with OKEN Scanner

zenţei acidului ricinoleic ca plastifiant postonalul a prezentat numeroase incompatibilităţi ceea ce a dus la scoaterea lui din consum.

Au fost realizate ulterior diferite tipuri de polietilenglicoli cu stare de agregare variată şi o puritate suficientă cunoscute sub numele de: suppobasin, suppogen, suppositol, polyglycol.

Supozitoarele preparate cu aceste produse se obţin prin topirea împreună a componentelor încorporarea substanţele active dizolvate sau suspendate în masa obţinută şi turnarea în forme negresate.

Pentru a evita întărirea masei se recomandă adausuri de glicerină, lanolină, ulei de parafină.

PREPARAREA SUPOZITOARELOR

Prepararea supozitoarelor se poate face prin mai multe procedee: 1. prin modelarea manuală; 2. prin presarea masei solide în presă specială de supozitoare şi 3. prin topirea şi turnarea masei în forme speciale.

Indiferent de metoda folosită prepararea cuprinde operaţiile:

— amestecarea substanţelor active cu excipienţii şi obţinerea masei;

— împărţirea amestecului în supozitoare, ovule, bujiuri.

Amestecarea componentelor şi obţinerea masei

Incorporarea substanţelor active în excipienţi se face ţinînd seama de proprietăţile fizico-chimice ale acestora prin: dizolvare, emulsionare sau suspendare. Substanţele active solubile în excipient se dizolvă la cald şi lichidul obţinut se toarnă în tipare.

Substanţele insolubile sau nemiscibile cu excipientul se dizolvă în apă, alcool, glicerină sau în amestecul acestora. Cantitatea de solvent să fie minimă pentru a nu o înmuia masa.

Substanţele solide insolubile se pulverizează foarte fin şi se încorporează sub formă de suspensie. În general procentul de substanţă solidă dispersată ca atare este limitat.

În cazul folosirii masei gelatinoase ca excipient, încorporarea substanţelor active se va face după indicaţiile date la descrierea excipientului respectiv.

Transformarea amestecului în supozitoare se face prin trei metode: modelare manuală, presare, turnare în forme.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Modelare manuală*

Acest mod de preparare se aplică numai în cazul unui număr limitat de excipienți grași, în special în cazul untului de cacao. Cantitatea de unt de cacao luată în lucru va fi în general de 2—3 g, în cazul supozitoarelor pentru adulți, 1—2 g, pentru copii și 2—5 g pentru globule.

Untul de cacao se folosește într-o stare de diviziune destul de fină. Aceasta se realizează prin raderea untului de cacao cu ajutorul unei răzătoare de bucătărie sau prin tăierea acestuia în solzi subțiri cu o spatulă de metal.

Substanțele active solide se încorporează în stare de diviziune cît mai fină. Substanțele solubile emulsionate cu o cantitate mică de lanolină, se amestecă mai întîi cu o cantitate aproximativ egală de unt de cacao. Se poate adăuga și cîte o picătură de ulei pentru fiecare supozitor pentru a face amestecul mai coeziv și pentru a ușura operația de modelare.

Se amestecă ingredientele cu untul de cacao ușor fără presiune pentru o dispersare cît mai bună adăugînd treptat untul de cacao. Amestecul se malaxează apoi în mojar prin presare cu ajutorul pistilului pînă devine plastic, omogen de consistența unui aluat. Masa se trece apoi pe o placă de sticlă, cauciuc sau pe placa pilularului cu amidon și cu ajutorul unei rigle sau cu mîna acoperită cu hîrtie pergaminată se rulează în magdaleon.

Magdaleonul se poate obține și prin presare în prese, alegînd matrița în raport cu diametrul supozitorului. Magdaleonul se divizează apoi în fragmente egale cu numărul de doze prescrise.

Divizarea magdaleonului se face cu ajutorul unei rigle împărțite în milimetri sau cu ajutorul cuțitului pilularului, iar fiecare fragment este apoi modelat sub formă de supozitor, globul sau bujiu. În cazul globulelor fiecare fragment se modelează sub formă de sferă.

Pentru supozitoare fiecare sferă se rulează în formă de con sau într-un mic cilindru. La unul din capetele cilindrului se modelează un con sau calotă ovoidală, iar la celălalt capăt se va realiza o bază plată cu ajutorul unei spatule. Se pot prepara în același timp două supozitoare. În acest caz un segment al magdaleonului poate fi corespunzător pentru două supozitoare. Se obține mai întîi un con, iar după aceea la baza conului se modelează al doilea con. Se taie apoi două supozitoare de formă egală. În cazul preparării bujiilor, fiecare sferă se transformă în cilindru de aproximativ 8—10 cm, unul din capete fiind modelat sub forma unui con.

Prepararea supozitoarelor prin modelare este mai avantajoasă,

Scanned with OKEN Scanner

deoarece evită încălzirea și necesitatea de a se determina capacitatea formelor.

Metoda poate fi criticată deoarece masa vine în contact cu mîna preparatorului, iar forma nu este totdeauna perfectă.

2. *Prepararea prin presare*

Se realizează în condiții asemănătoare ca pentru modelarea manuală. Cantitatea de excipienți se calculează însă în raport cu capacitatea formei de supozitor. Se recomandă să se ia un surplus de 5% din excipienți și substanțele active pentru a compensa eventualele pierderi.

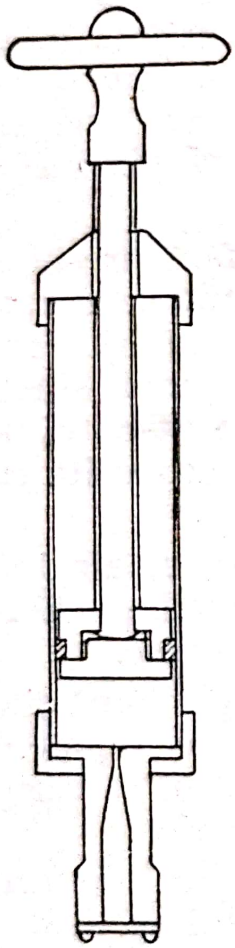


Fig. 50. — Presă pentru supozitoare.

Prelucrarea supozitoarelor prin presare se face cu ajutorul preselor de mînă (fig. 50). Aceste prese sînt constituite dintr-un cilindru mecanic cu suprafața sfredelită în care alunecă un piston. La capătul cilindrului se pot fixa diverse matrițe cu formă de supozitor sau globul. Excipientul cel mai folosit în acest caz este untul de cacao.

Amestecul componentelor, pulverulent, omogen se introduce în corpul de pompă și apoi se presează cu ajutorul pistonului pînă cînd masa trece printr-un orificiu îngust al matriței și umple forma de supozitor. Se deplasează apoi capacul ce acoperă matrița și printr-o ușoară presiune supozitorul este expulzat.

Este necesar mai ales cînd temperatura mediului ambiant este mai ridicată sau masa este prea moale, să se facă răcirea mașinii de presare. În acest scop au fost realizate prese cu pereți dubli în care circulă apa de răcire.

Prepararea supozitoarelor prezintă o serie de avantaje. Supozitoarele au o formă regulată, variațiile în greutate fiind cuprinse în limitele admise de farmacopee. Față de supozitoarele obținute prin topire și turnare prezintă avantajul că este înlăturată posibilitatea sedimentării substanțelor insolubile în vîrful supozitorului.

3. *Prepararea prin topire și turnare*

Această metodă are o extindere mai mare deoarece poate fi aplicată pentru orice excipient, mai ales înlocuitori ai untului de cacao. Prin acest procedeu se obțin cele mai reușite preparate din punctul de vedere al formei.

Scanned with OKEN Scanner

Prima operație care se efectuează constă în determinarea capacității formelor care se utilizează. Pentru aceasta se toarnă excipientul topit în forme și după răcire se scot supozitoarele și se cîntăresc. Capacitatea formelor este de obicei notată pe ele și este calculată numai pentru bazele grase și glicerogeluri, fără substanțe active.

La prepararea supozitoarelor prin topire și turnare trebuie să se ia o cantitate de excipient și substanțe active în plus pentru a compensa pierderile care survin în timpul preparării.

De asemenea, la prepararea prin acest procedeu trebuie să se țină seama că substanțele medicamentoase și excipientele au greutăți specifice diferite. O parte din excipient va fi deplasată de substanțele medicamentoase.

În cazul densităților egale sau apropiate se înlocuiește din excipient cantitatea egală cu greutatea totală a substanțelor active. Dacă densitățile sînt diferite se va calcula cantitatea de excipient după formula:

$$X=n;\ A-(f\times s)$$

în care:

X = cantitatea necesară de masă;
n = numărul de supozitoare;
A = capacitatea formelor goale, în grame de unt de cacao sau alți excipienți cu densitatea 0,950;
f = factorul de deplasare a excipientului prin substanța activă;
s = cantitatea de substanță, în grame.

În cazul supozitoarelor cu mai multe substanțe active relația devine:

$$X=nA(f_1\times s_1)+(f_2\times s_2)\ldots(f_n\times s_n)$$

Prepararea se face prin fluidificarea prin ușoară încălzire a excipientului și în el se încorporează substanțele medicamentoase după regulile indicate. Cînd amestecul devine mai vîscos, dar suficient de fluid se toarnă în tipare.

În cazul sistemelor disperse, emulsie sau suspensie, ele se amestecă continuu pentru a evita separarea fazelor. Dacă se folosește ca excipient untul de cacao trebuie evitată supraîncălzirea cînd se formează izomerul cu punctul de topire mai scăzut și se întîrzie solidificarea.

Turnarea masei se face astfel ca să depășească cu puțin matrița supozitorului. Materialul de prisos este îndepărtat prin tăiere după răcire. Formele trebuie să aibă temperatura camerei. Dacă forma este răcită, masa se răcește prea repede și nu umple perfect cavitatea stanțelor.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a evita lipirea supozitoarelor de forme, acestea se ung cu un strat de spirt saponat cînd excipientul este untul de cacao sau cu ulei de parafină, în cazul preparării cu excipient format din glicerogeluri. Ungerea se face cu ajutorul unei bucăţi de tifon îmbibată uşor cu lubrifiantul respectiv.

Formele sînt confecţionate din oţel inoxidabil, alamă etc. şi constituite din două plăci prevăzute fiecare cu un număr de adînciturі. Plăcile se suprapun perfect şi se închid cu şuruburi.

În farmacie se folosesc mai ales forme care permit prepararea a 6, 12, sau 24 supozitoare deodată.

La prepararea supozitoarelor în farmacie se poate folosi oricare din procedeele amintite. Supozitoarele trebuie să aibă forma, mărimea şi greutatea egală, să prezinte în secţiune un aspect uniform, să aibă o rezistenţă mecanică satisfăcătoare şi să se topească la temperatura corpului sau să se dizolve în cavitatea în care se introduc.

Supozitoarele preparate cu masă gelatinoasă trebuie să fie elastice şi să se dizolve în apă la $37° \pm 2°$ în 30 minute.

F.R. IX prevede ca eroarea în greutatea medie stabilită pe 5 supozitoare pentru cele preparate în farmacii şi pe 20 de supozitoare pentru loturile industriale să nu depăşească $\pm 10\%$ în primul caz şi $\pm 6\%$ în cel de al doilea caz.

Conţinutul în substanţe active la supozitoarele preparate în farmacie, nu trebuie să prezinte abateri mai mari de $\pm 15\%$ faţă de cantitatea prescrisă.

Conservarea supozitoarelor, globulelor şi bujiilor este determinată de natura excipienţilor şi de substanţele active.

Pentru a prelungi conservarea pe o perioadă de timp mai îndelungată se pot adăuga conservanţi.

Supozitoarele şi globulele se învelesc în hîrtie pergaminată sau staniol şi se păstrează în borcane sau cutii.

Ca înveliş se folosesc şi capsule gelatinoase sau din material plastic. Eliberarea acestor preparate se face în cutii de carton sau de lemn. Bujiurile se eliberează în tuburi de carton sau de sticlă. Pe ambalaj se aplică eticheta „Extern".

Supozitoarele prelucrate în industrie se păstrează la loc uscat şi răcoros.

Supozitoarele în farmacie se prepară la nevoie.

Dozele maxime ale substanţelor active şi toxice sînt aceleaşi ca şi la administrarea internă.

Pe prescripţie se notează greutatea totală a supozitoarelor.

Scanned with OKEN Scanner

Exemple de supozitoare

Supozitoare de glicerină (Suppositoria Glyceroli)

Conţine 94—106% glicerină faţă de cantitatea prescrisă.

Glycerolum	88 g
Natrii carbonas anhydricus	2 g
Acidum stearicum	10 g F.R. IX

Carbonatul de sodiu se dizolvă în glicerina aflată într-o capsulă prin încălzire pe sită, se adaugă în mici porţiuni acidul stearic şi se continuă încălzirea sub agitare uşoară pînă nu se mai degajă bioxidul de carbon şi se clarifică amestecul, apoi se toarnă în forme potrivite unse cu ulei de parafină.

După răcire, supozitoarele se scot din tipare şi pentru că sînt higroscopice se înfăşoară în staniol sau hîrtie pergaminată.

Aceste supozitoare se pot prepara şi prin dizolvarea directă a săpunului (stearat de sodiu) în glicerol.

În loc de stearat de sodiu se poate întrebuinţa aceeaşi cantitate de săpun medicinal. În acest caz supozitoarele sînt opace.

Supozitoarele solide, incolore sau slab gălbui, cu o uşoară opalescenţă translucidă şi cu miros caracteristic de săpun. Expuse la aer umed sînt higroscopice şi delicvescente. Sînt solubile în apă caldă şi alcool. Se folosesc ca laxativ în medicina infantilă.

„Supozitoare cu glicerină“. Este produsul realizat de industria de medicamente sub două forme pentru adulţi şi pentru copii.

Supozitoarele pentru adulţi conţin: glicerină 2,13 g, stearină 0,202 g, carbonat de sodiu 0,054 g, pentru un supozitor.

Supozitoarele pentru copii conţin: glicerină 1,391 g, stearină 0,132 g, carbonat de sodiu 0,035 g, pentru un supozitor.

Laxativ, datorită glicerinei care deshidratează ţesuturile şi mucoasa rectală, indicat în constipaţie cronică. Se păstrează la loc uscat şi răcoros.

Supozitoare cu substanţe în suspensie

Cînd în prescripţie sînt prezente unul sau mai multe medicamente solide, insolubile, acestea se dispersează în excipient astfel:

— medicamentele aduse în stare de diviziune cît mai fină se dispersează în excipient;

— substanţele medicamentoase foarte active prescrise în cantităţi mici, pentru a fi uniform repartizate în masa de supozitoare, se

Scanned with OKEN Scanner

amestecă mai întîi cu o cantitate egală de substanţă inertă, cum ar fi lactoza;

— cînd cantitatea de substanţă solidă prescrisă este mai mare, pentru a putea obţine o masă plastică, se adaugă o cantitate mică de lanolină sau ulei de ricin. Astfel de supozitoare pot fi preparate atît prin rulare, presare cît şi prin procedeul de topire. În cel din urmă caz trebuie asigurată dispersarea uniformă a substanţei în toată masa supozitorului.

Sulfat de chinină	0,50 g
Sulfatiazol	0,50 g
Excipient	q.s.

M.f. ovulum, ass. Nr. XII

Se prepară o pulbere compusă din sulfatul de chinină şi sulfatiazol. Se adaugă 10 g unt de cacao răzuit şi se triturează pînă se obţine un amestec omogen.

Se continuă triturarea malaxînd masa cu pistilul pînă se obţine o masă plastică. Dacă este necesar se pot adăuga cîteva picături de ulei de ricin sau lanolină.

Masa omogenă şi plastică se rulează în magdaleon şi se împarte în 5 bucăţi egale, cărora li se dă forma de globule.

Se conspergă cu amidon pentru a împiedica aderarea.

Aceste ovule se pot prepara prin topire şi turnare.

Nitrofuran	0,10 g
Aureomicină	0,125 g
Acid boric	0,15 g
Masă gelatinoasă	q.s.

M.f. ovulum, ass. nr. 10

Glicerogelul de gelatină se prepară după indicaţiile date la supozitoarele cu gelatină.

Peste gelatina îmbibată cu apă se adaugă glicerina încălzită la 60—70° în care s-a dizolvat acidul boric. Amestecul se menţine pe baia de apă pînă la dizolvarea completă a gelatinei. Se completează apa evaporată şi se strecoară prin tifon.

La temperatura de 37° se încorporează amestecul de nitrofuran şi aureomicină agitînd circular şi lent pînă la omogenizare.

Sub continuă agitare, se toarnă, amestecul în forme unse cu ulei de parafină.

La preparare se va folosi veselă sterilizată la etuvă la 180° timp de 30 minute.

Pulberile insolubile nu se vor adăuga în glicerolatul fierbinte, cînd temperatura ridicată afectează stabilitatea aureomicinei. În

Scanned with OKEN Scanner

același timp vîscozitatea redusă a mediului favorizează sedimentarea pulberilor.

Supozitoare cu substanțe care se dizolvă în excipient

În acest caz se asigură o repartiție uniformă a substanței active și deci o resorbție și un efect rapid.

Procedeul de preparare cel mai adecvat va fi cel prin topire și turnare, exceptînd substanțele sensibile la căldură.

Substanțe ca: cloralhidrat, fenol, salol, ihtiol, pot fi încorporate în untul de cacao la cald.

Trebuie avut în vedere însă faptul că aceste substanțe ca și creozotul, camforul, uleiurile volatile, coboară punctul de topire al untului de cacao. Acest lucru poate fi evitat prin adăugarea de ceară 5%, acid stearic 15%, cetaceu 20%, substanțe ce ridică punctul de topire, astfel încît să se permită prepararea supozitoarelor prin modelare sau presare.

Cloralhidrat	0,50 g
Excipient	2 g

pentru 1 supozitor ass. nr. VI

Aceste supozitoare se pot prepara atît prin modelare cît și prin topire și turnare.

a) În primul caz cloralhidratul se topește pe baia de apă într-o capsulă de porțelan la 53°.

Peste substanța topită se adaugă o cantitate egală de lactoză și se încălzește la aceeași temperatură pînă ce masa fluidă începe să se solidifice.

După răcire, amestecul se pulverizează și se triturează cu untul de cacao răzuit. Se malaxează pînă la omogenizare și masa se transformă în magdaleon. Se împarte apoi în segmente egale cărora li se dă forma de supozitoare.

În cazul preparării prin topire și turnare se topesc împreună untul de cacao și acidul stearic în proporție de 15% într-o capsulă de porțelan. În amestecul topit se adaugă cloralhidrat fin pulverizat și se continuă încălzirea pînă la solubilizarea completă a cloralhidratului după care masa omogenă se toarnă în forme unse în prealabil cu spirt de săpun.

Protargol	8 g
Gelatină	6 g
Glicerină	20 g
Apă	50 g

M.f. globule Nr. XII
D.s. extern, după aviz

Scanned with OKEN Scanner

Peste gelatina tăiată mărunt se adaugă apa și se lasă în repaus pentru îmbibare. Separat, în altă capsulă se cîntărește glicerina peste care se adaugă treptat și sub agitare protargolul. Amestecul se încălzește pe baia de apă la 40—50° pînă la solubilizarea protargolului.

Gelatina îmbibată se încălzește pe baia de apă la 70—80° pînă la dizolvarea completă; se răcește la 45—50°, se adaugă soluția de protargol în glicerină și se amestecă cu o baghetă de sticlă pînă la uniformizare.

Se lasă mai departe pe baia de apă la 45—50° timp de 10 minute fără a se agita.

Se culege spuma formată cu o cartelă, se strecoară prin tifon des și se toarnă în forme unse cu ulei de parafină.

Supozitoare cu substanțe încorporate sub formă de emulsii

Prepararea se poate face cu emulsii de tip A/U sau U/A.

În primul caz se folosesc ca emulgatori: alcoolul cetilic, colesterolul, lanolina.

Emulsiile de tipul U/A se prepară de obicei cu lecitină și în prezență de ceară.

Extract de ratania	0,10 g
Fenazonă	0,25 g
Excipient	*q.s.*
M.f. supp. ass. nr. III	

Într-o capsulă de porțelan se înmoaie extractul de ratania cu 5—6 picături de apă caldă. După cca o jumătate de oră se emulsionează extractul înmuiat cu 0,30 g lanolină. Peste amestecul omogen se adaugă jumătate din cantitatea de unt de cacao răzuit și se omogenizează.

Într-un mojar se pulverizează fin fenazona și se adaugă cealaltă jumătate din cantitatea de unt de cacao.

Se unesc ambele amestecuri și se malaxează pînă la obținerea unei mase plastice care se împarte prin cîntărire în bucăți egale cărora li se dă forma de supozitoare.

Penicilină sodică	200 000 U.I.
Soluție de citrat de sodiu sterilă 1%	*q.s.*
Excipient	2 g
M.f. supp. ass. nr. III	

Într-un mojar steril, se dizolvă penicilina în 4 picături soluție sterilă de citrat de sodiu și se emulsionează cu 0,30 g lanolină.

Scanned with OKEN Scanner

Se adaugă untul de cacao răzuit și se triturează pînă ce amestecul devine omogen.

Se rulează sub formă de magdaleon, se împarte în bucăți egale, și se modelează în supozitoare.

Ustensilele folosite la preparare trebuie să fie sterilizate.

SĂPUNURI MEDICAMENTOASE

Săpunurile medicamentoase sînt forme farmaceutice de consistență solidă, moale, sau lichidă, constituite din săruri ale acizilor grași cu hidroxid de sodiu, de potasiu, hidroxid de amoniu, trietanolamină etc.

În săpunuri se pot încorpora, prin dizolvare, amestecare sau dispersare o serie de substanțe active destinate întrebuințării externe.

Hidroxizii folosiți influențează consistența săpunului. Săpunurile de potasiu sînt în general mai moi decît cele de sodiu.

Săpunurile de sodiu se topesc între 225—270° iar cele de potasiu între 210—260° cu descompunere. Săpunurile de potasiu sînt higroscopice.

Săpunurile se îmbibă și se dizolvă în apă, în concentrații destul de mari mai ales la cald cînd rezultă soluții coloidale. Solubilitatea este mai mare la săpunurile de amoniu decît la cele de potasiu și sodiu.

În soluțiile apoase diluate săpunurile se comportă ca electroliți, pe cînd în soluții concentrate ele prezintă toate caracteristicile coloizilor. Astfel, o soluție concentrată caldă gelifică la răcire. Soluțiile apoase de săpun conțin OH liberi, datorită hidrolizei. Prezența acestor ioni explică acțiunea detergentă a săpunurilor.

Puterea detergentă a săpunurilor este bazată pe solubilitatea lor în apă, iar acțiunea de curățire este exercitată prin scăderea tensiunii superficiale a apei și producerea de spumă. Datorită acestor proprietăți, săpunul pătrunde în canalele microscopice ale țesuturilor și formează filme în jurul particulelor de impurități care sînt îndepărtate apoi prin frecare, agitare și spumificare.

Apele dure sînt incompatibile cu săpunurile solubile formînd stearați de calciu și magneziu insolubili, fără acțiune detergentă.

Dezavantajul cel mai mare al săpunurilor constă în alcalinitatea lor, datorită hidrolizei. Deși pot exista săpunuri neutre în stare solidă, adică care nu conțin alcali în exces, în contact cu apa pun în libertate, prin hidroliză, un acid slab și o bază tare.

Scanned with OKEN Scanner

Săpunurile se prepară prin tratarea uleiurilor, a grăsimilor naturale, sau a acizilor graşi cu hidroxizi alcalini.

Procesul de preparare se numeşte saponificare. În acest proces are loc dedublarea grăsimii (ester al glicerinei), în glicerină şi acidul gras respectiv care cu hidroxidul de sodiu formează sarea acidului gras, adică săpunul.

Săpunurile medicamentoase se obţin prin încorporarea substanţelor active în săpun, amestecînd săpunul pulbere sau topit cu substanţele medicamentoase în acelaşi fel ca la unguente. Masa obţinută se presează sau se toarnă în forme. În farmacie se întrebuinţează săpunuri medicamentoase care conţin diferite substanţe active încorporate în masa de săpun (ihtiol, sulf 10%, fenol, sublimat 1—10%, borax 10%, gudron etc.).

Astăzi săpunurile medicamentoase antiseptice se întrebuinţează mai puţin deoarece există tendinţa de a fi înlocuite prin substanţe chimice mai active (derivaţi de amoniu cuaternar de tipul zefirolului).

Săpunurile medicamentoase se păstrează în vase bine închise.

În farmacie se întrebuinţează sub formă de componente ale unor preparate mai ales extern, în supozitoare, unguente, emulsii şi mai rar intern, în pilule.

Săpun de potasiu (Sapo kalinus)

Conţine 40—45% acizi graşi.

Oleum Lini	50 g
Kalium Hydroxydatum	9,5 g
Alcoholum	10 g
Aqua	*q.s.* F.R. IX

Uleiul se amestecă cu hidroxidul de potasiu dizolvat în 15 ml apă, într-un vas cîntărit, se încălzeşte pe baia de apă la 70—80° sub agitare continuă, se adaugă alcoolul şi se continuă încălzirea şi agitarea pînă cînd cîteva picături din amestec se dizolvă în apa caldă dînd o soluţie limpede. Se completează la 100 g cu apa fierbinte şi se amestecă pînă la uniformizare.

Temperatura nu trebuie să depăşească 80°, deoarece s-ar evapora alcoolul. În locul uleiului de floarea-soarelui se poate folosi ulei de in, de măsline, de bumbac, de soia etc.

Săpunul de potasiu se prezintă ca o masă moale, vîscoasă, galben-brună, cu reflexe verzui, transparentă, cu miros caracteristic,

Scanned with OKEN Scanner

însă nu rînced. Este solubil în 2 părți de apă, 4 părți de alcool. Soluțiile apoase sînt slab opalescente, au reacție slab alcalină și spumifică puternic la agitare.

Se folosește la prepararea spirtului saponat, a soluției saponate de formaldehidă și în prescripții magistrale pentru uz extern. Indicat în psoriazis ca decapant și în eczeme uscate hiperkeratozice.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină.

Săpunul medicinal (Sapo medicinalis), este săpunul obținut prin saponificarea uleiurilor vegetale cu hidroxid de sodiu, folosit în afecțiuni dermatologice ca detergent emulsionant.

EMPLASTRE

Emplastrele *(emplastra)* sînt preparate farmaceutice solide sub formă de magdaleoane sau pelicule întinse pe pînză, aderente la piele.

Sînt constituite din săpunuri, rezine, ceruri, substanțe grase, ca atare sau asociate, între ele sau cu substanțe medicamentoase destinate uzului extern.

Sînt săruri, săpunuri ale acizilor grași cu plumbul.

Prin componența și modul de preparare se aseamănă cu unguentele. Se deosebesc de acestea prin consistența mărită (punctul de topire mai ridicat) și adezivitatea mai pronunțată. Se aplică pe piele după ușoară încălzire.

În timp ce unguentele se prezintă obișnuit ca masă moale, vîscoasă și foarte rar în bucăți (cerote) emplastrele din contră se prezintă mai mult sub formă de bucăți tari sau sînt întinse în straturi pe un suport maleabil de pînză sau de mătase.

Ca excipienți la prepararea emplastrelor se folosesc sărurile de plumb ale acizilor grași sau rezine, ceară galbenă, ulei vegetal, grăsime de porc, lanolină, seu, rezine, balsamuri, uleiuri volatile, cauciuc etc.

După destinație pot fi: emplastre medicamentoase utilizate în scop terapeutic și emplastre adezive utilizate pentru acoperirea leziunilor pielii și fixarea pansamentelor.

Dependent de componentele pe care le conțin, emplastrele se împart în: emplastre de plumb, emplastre rezinoase, emplastre cauciucate.

Scanned with OKEN Scanner

Emplastrele se prezintă sub diferite forme:

— mase omogene rulate în magdaleoane, solide la temperatura obișnuită și plastice sau aderente la temperatura corpului;

— rulouri de țesătură textilă acoperită cu masă de emplastru într-un strat cu o grosime de aproximativ 1 mm;

— rulouri de țesătură textilă de diferite lățimi acoperită cu emplastru pe bază de cauciuc;

— dreptunghiuri de țesătură textilă acoperită cu emplastru pe bază de cauciuc, pe care sînt fixate comprese sterile îmbibate cu substanțe antiseptice;

— ultimele trei forme sînt preparate în industrie.

PREPARAREA EMPLASTRELOR

În farmacie emplastrele se prepară dizolvînd sau dispersînd substanțele active sub formă de pulberi fine în baza de emplastru topită. Substanțele volatile se adaugă la sfîrșit cînd amestecul este aproape rece.

Emplastrul trebuie să fie complet lipsit de apă și glicerină.

Masa de emplastru se prelucrează în magdaleoane sau bucăți paralelipipedice prin malaxarea manuală, presarea în tipare sau turnarea masei topite în forme și se acoperă cu o foiță de celofan sau hîrtie parafinată.

În cazul emplastrelor cauciucate prepararea se face prin dizolvarea substanțelor active într-un solvent organic și amestecarea acestuia cu masa cauciucată, după care dizolvantul se evaporă.

Emplastrele care se aplică pe plăgi trebuie să fie sterile.

Lichidele adezive sînt constituite din soluții eterice, cloroformice sau benzenice de diferite rezine, care servesc fie pentru a fixa unele pansamente, fie pentru a proteja plăgi mai mici printr-o peliculă izolatoare. Din acest grup de lichide se poate aminti: colodiul, colodiul elastic și soluția de mastisol. Hîrtiile emplastrice au fost folosite în trecut pentru întinderea în straturi subțiri a unor mase emplastrice. Dintre acestea nu se mai întrebuințează decît hîrtia de muștar.

Emplastrele se păstrează la loc răcoros, ferit de umiditate sau uscăciune excesivă.

Farmacopeea română ed. a IX-a, prevede un singur emplastru oficinal, emplastrul de plumb.

Scanned with OKEN Scanner

Emplastru de plumb (Emplastrum plumbi)
Emplastru diachilon

Emplastrul de plumb este un amestec de săruri de plumb ale acizilor graşi proveniţi din axungia şi ulei de floarea-soarelui cu un conţinut de 27—32 g% plumb.

Plumb oxidatum (VI)	33 g	
Adeps Suillus	33 g	
Oleum Helianthi	33 g	
Aqua	*q.s.*	F.R. IX

Substanţele grase se topesc împreună, se adaugă oxidul de plumb trecut prin sita VI şi 10 ml apă fierbinte. Amestecul se încălzeşte pe sită, completînd apa pe măsura evaporării pînă cînd coloraţia iniţială roz-galbenă trece în galben-cenuşiu şi o probă răcită nu mai aderă de mînă cînd este malaxată sub apă.

Emplastrul se malaxează cu apă încălzită, la 60°, apa de spălare se îndepărtează şi operaţia se repetă pînă ce glicerina rezultată din saponificare este îndepărtată. Emplastrul se usucă la 70—80° şi se rulează în magdaleoane sau se toarnă în forme gresate cu ulei de siliconi sau cu parafină lichidă.

Litarga folosită la preparare trebuie să fie cît mai pură, să nu conţină carbonat de plumb, care reacţionează mai greu cu acizii graşi. Apa folosită trebuie să fie apă distilată, pentru a evita formarea sărurilor insolubile de plumb. Apa intervine în reacţia de saponificare, ajutînd hidroliza grăsimii şi constituie în acelaşi timp un fel de baie internă care favorizează saponificarea.

La sfîrşit trebuie să se elimine apa şi glicerina deoarece prezenţa acestora diminuează mult adezivitatea emplastrului.

Masă semisolidă de culoare albă-cenuşie, sau slab gălbuie, cu aspect omogen, cu miros caracteristic care aminteşte pe acela al săpunului de potasiu, dar nu rînced, care prin încălzire se înmoaie şi devine plastică.

Emplastrul aderă intim de piele şi provoacă vasodilataţie locală.

Din emplastrul de plumb se poate prepara emplastrul de plumb compus (denumit şi emplastru diachilon compus sau talion). Acesta este o asociere constituită din: emplastru de plumb 85 g, colofoniu 10 g, terebentină 5 g.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină, la temperatura camerii, învelit în hîrtie cerată sau de material plastic.

Scanned with OKEN Scanner

PREPARATE DERMATOCOSMETICE ŞI DE IGIENĂ

Cosmetica sau cosmetologia este disciplina care se ocupă cu îngrijirea externă a corpului (întreţinere şi înfrumuseţare) cu ajutorul unor preparate sau tratamente. Prin produs cosmetic se înţelege orice substanţă sau preparat destinat să fie aplicat pe diferite părţi superficiale ale corpului uman (epidermă, păr, unghii, buze, organe genitale externe) sau pe dinţi şi mucoase bucale în scopul spălării, protejării şi menţinerii acestora sau pentru a modifica aspectul estetic sau a corija mirosurile corporale. Dat fiind că aproape toate preparatele se adresează pielii sau unor anexe ale acesteia, domeniul este denumit şi dermatocosmetică.

Prin tradiţie în farmacii se prepară pomezi, creme cerate, emulsii, loţiuni utilizate în scop cosmetic şi de igienă.

Formularele farmaceutice cuprind uneori şi formule de produse cosmetice.

Produsele de dermatofarmacie sînt preparate pentru întreţinerea igienei, protejarea sau înfrumuseţarea pielii sau a organelor sale anexe. Pentru conceperea, prepararea şi elaborarea acestor produse este nevoie de cunoştinţe ştiinţifice şi tehnice. Unele din aceste produse sînt foarte apropiate de anumite medicamente de uz extern cu care au multiple contingenţe.

Din acest motiv este necesar să se facă distincţia între produsele cosmetice şi medicamente. În general nu se admite ca produsele de igienă să fie prezentate ca avînd proprietăţi preventive sau curative faţă de maladii. De asemenea, produsele de igienă nu pot să conţină substanţe puternic active.

În trecut cosmetologia avea ca scop principal înfrumuseţarea femeii. Astăzi, femeia, ca şi bărbatul, caută să se protejeze de agresiunea mediului extern datorită modificărilor suferite în modul de viaţă: dezvoltarea industrială, poluarea.

Sănătatea se caracterizează printr-o bună stare fizică şi psihică. Este recunoscut faptul că unul din factorii care influenţează pozitiv psihicul oamenilor este estetica exterioară.

Studiile farmaceutice constituie o bază pentru o specializare potenţială în dermatocosmetică. Pe plan teoretic cunoştinţele de chimie, fiziologie, farmacodinamie, toxicologie, controlul medicamentelor, constituie elemente de apropiere faţă de cosmetologie. Lucrările practice de tehnică farmaceutică sînt de asemenea o şcoală incomparabilă pe plan tehnic.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele dermatologice moderne sînt elaborate pe baza cunoașterii structurii și fiziologiei pielii. Cunoașterea căilor de penetrație a produselor care vin în contact cu pielea, comportarea și reacțiile pielii față de diferitele componente care intră în compoziția preparatelor cosmetice, asigurarea afinității fiziologice a preparatelor, sînt factori esențiali de care trebuie să se țină seama la formulare. La acestea se adaugă necesitatea obținerii unor preparate omogene, stabile, ieftine, cu aspect plăcut.

Produsele dermatocosmetice trebuie să aibă o aciditate apropiată de cea fiziologică (pH sub 7), o afinitate cutanată și dacă este cazul să se absoarbă în straturile pielii. Formulele capătă caracteristici aparte dependent de tipul de piele. Există cîteva tipuri de piele care pot fi caracterizate astfel: piele normală, piele uscată, piele grasă, piele seboreică, piele cu alterații vasculare, piele ridată. Pentru fiecare caz în parte trebuie puse la punct formule corespunzătoare cu efecte diversificate.

Natura chimică a constituenților unui produs are o importanță fundamentală în privința penetrației și afinității față de piele. Sînt dotate cu afinitate bună produsele cu caractere lipofil-hidrofile care au atît proprietăți hidrofile cît și lipofile. De altfel, astfel de substanțe se găsesc și în piele. Din această categorie pot fi citate grăsimile și uleiurile vegetale, uleiuri animale, lecitina, lanolina.

Ținînd seama de acest punct de vedere ar trebui excluse din preparatele cosmetice destinate să pătrundă în piele produse ca: vaselina, uleiul de parafină, parafina, uleiurile și grăsimile hidrogenate, o serie de produse sintetice.

pH-ul produselor cosmetice trebuie nu numai să nu producă o alcalinizare, dar să și combată unele cauze de alcaloză, regenerînd pH-ul fiziologic care este cuprins între 4,5 și 6,5.

Structura fizico-chimică a preparatelor trebuie să se apropie de structura coloidală a pielii și de aceea starea coloidală, gelurile, emulsiile sînt în general formele preferate.

Pielea normală are o colorație roză, un aspect compact, este netedă dar nu lucioasă. Nu prezintă pori dilatați, puncte negre, exfolieri, aspect roșcat. Întreținerea pielii în stare normală este în general ușoară și urmărește curățirea și protejarea de factorii externi. În general se recomandă ca persoanele tinere cu piele normală să nu facă apel la preparate cosmetice.

Curățirea zilnică se poate face cu săpunuri sau mai bine lapte demachiant cu pH acid. Protecția zilnică se urmărește pentru a evita efectele neplăcute provocate de vînt, praf, frig.

Pielea uscată apare ca urmare a unor deficiențe datorită conținutului mai redus în grăsimi și a deshidratării cînd își pierde din

Scanned with OKEN Scanner

elasticitate și apar ridurile. Uneori pielea este foarte uscată datorită alipiei, adică, în primul rînd, datorită lipsei de grăsimi deși hidratarea poate fi suficientă. Este posibil și cazul invers, cînd uscarea se datorește numai deshidratării.

Pielea uscată este subțire, sensibilă și are nevoie de aplicarea unor produse care să asigure reacidifierea, rehidratarea, un aport de lipide emoliente și protectoare. Curățirea se va face de preferință cu loțiuni detergente hipoalergice cu pH acid. Se înlătură utilizarea săpunurilor al căror pH este alcalin în urma hidrolizei. Protecția zilnică se asigură cu creme semigrase bogate în substanțe rehidratante și dotate cu caracteristici de penetrare. Trebuie evitată aplicarea direct pe piele a produselor pentru machiaj. Se impune și o cură serală cu creme pentru nutriție, reacidifiere și revitalizare care să conțină grăsimi, vitamine, biocatalizatori în formă asimilabilă.

Pielea grasă este o urmare a hiperfuncționării glandelor anexe din piele, secreția glandelor sebacee și sudoripare fiind anormală. Afluxul sebaceau generează un aspect lucios al suprafeței pielii. Grăsimea cauzează dilatarea foliculilor piloși și dilatarea porilor. Aceste modificări ale funcțiunii pielii atrag după sine și alte degradări succesive: acnee, seboree, apariția de puncte negre și de comedoane.

Tratamentul necesită utilizarea de produse de curățenie care acționează în profunzime. Protecția zilnică se face cu creme opacizante și absorbante. Pentru seară sînt eficace preparatele care echilibrează secrețiile și combat dezvoltarea inflamațiilor.

CREME ȘI LOȚIUNI COSMETICE

Pentru întreținerea pielii preparatele cele mai însemnate sînt cremele. Acestea sînt incluse în categoria unguentelor existînd o mare asemănare între componentele unguentelor farmaceutice și cremele cosmetice. Alături de creme se folosesc și preparate lichide denumite loțiuni. Loțiunile sînt menționate în continuare alături de creme în funcție de utilizările specifice.

Cremele cosmetice se pot clasifica în creme indiferente, grase și uscate.

Cremele indiferente. Sînt constituite din unguente emulsii sau geluri anorganice și organice, convin la orice fel de ten, combat acțiunile factorilor climatici, au efect de răcorire, stimulează pielea obosită.

Scanned with OKEN Scanner

Cremele grase sau creme de seară. Conţin ca excipienţi lanolină, ulei de migdale, unt de cacao, ceară, cetaceu, soluţii de uleiuri volatile etc. Sînt în general unguente-emulsii de tipul A/U care se recomandă pentru tenul uscat.

Creme uscate (creme de zi) sînt în general cremele cu stearaţi.

În continuare sînt prezentate principalele tipuri de creme şi loţiuni cosmetice clasificate după scopul urmărit (emoliente, pentru curăţire, pentru mîini, protectoare etc.).

Creme şi loţiuni emoliente

Flexibilitatea stratului exterior al pielii — *stratum corneum* sau stratul cornos — este determinată de conţinutul său în apă.

Preparatele emoliente sînt utilizate pentru prevenirea sau tratarea uscării pielii.

În condiţii normale de umiditate medie suprafaţa pielii pierde apă în mod continuu în atmosferă: la o umiditate relativ scăzută viteza de pierdere a apei de la suprafaţă va depăşi viteza de trecere a apei din ţesuturile organismului şi ca atare conţinutul de apă din stratul cornos se va reduce sub nivelul cerut pentru menţinerea plasticităţii pielii.

Prin pierderea excesivă de apă pielea devine uscată. O piele uscată devine aspră, cu aspect solzos, este mai puţin flexibilă şi se fisurează.

Formularea preparatelor emoliente trebuie să aibă în vedere filmul existent pe suprafaţa pielii în momentul aplicării.

În mod natural pe piele se găseşte un film hidrofob de sebuum; dacă însă pielea a fost mai întîi spălată cu săpun sau un detergent alcalin a avut loc îndepărtarea sebuumului, pe piele rămînînd un film rezidual alcalin. Cînd se utilizează pentru curăţire loţiuni sau creme, îndepărtarea sebuumului se face prin acţiunea uleiului mineral şi pe piele rămîne un film de hidrocarburi.

În ambele cazuri acţiunea preparatelor emoliente poate să fie modificată. Dacă suprafaţa pielii este acoperită cu un film hidrofob, acesta are o acţiune oclusivă şi limitează penetrarea preparatelor emoliente. În mod opus pielea uşor hidratată permite o penetrare mai accentuată.

Preparatele emoliente au capacitatea de a păstra apa din stratul cornos faţă de un mediu nefavorabil şi în acelaşi timp de a restabili supleţea şi moliciunea naturală a sa. Astfel de preparate sînt indicate pentru întreţinerea pielii, avînd valoare deosebită pentru com-

Scanned with OKEN Scanner

baterea îmbătrînirii pielii. Prin îmbătrînire se reduc parţial componentele higroscopice din piele. O dată cu vîrsta pielea devine mai subţire şi îşi pierde turgescenţa şi elasticitatea. Substanţele emoliente pot fi liposolubile şi hidrosolubile.

O serie de substanţe grase aplicate pe piele reduc viteza de pierdere a apei de la suprafaţa ei în aşa măsură încît apa din ţesuturi poate fi uşor păstrată şi stratul cornos se hidratează. Filmul gras produce o barieră pentru apa care vine din ţesut şi ca atare este numit oclusiv.

În afara substanţelor grase, compuşii hidrosolubili (propilenglicol, glicol, sorbitol, alţi polioli) au de asemenea proprietăţi emoliente şi acţionează prin creşterea rezistenţei suprafeţei la pierderea apei. Aceste substanţe au rol umectant, întîrziind evaporarea apei din emulsiile U/A.

Apa din emulsii joacă un rol important ca emolient în ambele tipuri de emulsie, efectul fiind mai evident în emulsii de tipul U/A cînd constituie faza externă şi contribuie la o uşoară umflare a stratului cornos. În cazul în care apa face parte din faza dispersată, evaporarea are loc lent, iar faza externă uleioasă formează un film continuu.

Se pot utiliza ambele sisteme de emulsie A/U şi U/A.

Pentru cremele A/U conţinutul în ulei poate varia între 40—80% în greutate, media fiind 65%. În cazul cremelor U/A conţinutul în faza uleioasă poate varia de la 25—65% în greutate cu o medie în jur de 45%. Loţiunile emoliente A/U conţin aproximativ 50% ulei în greutate, în timp ce cele U/A conţin 10—35% cu o medie de 20% în greutate.

Aplicarea unei emulsii A/U permite contactul direct al fazei grase cu pielea, dar nu se obţine un efect de răcire. Un dezavantaj al preparatelor de acest tip este că faza uleioasă nu poate fi ajustată decît în anumite limite.

Pentru asigurarea unei bune capacităţi de întindere şi a formării unui film de ulei ocluziv, punctul de topire al fazei uleioase nu trebuie să depăşească cu mult 37°. Faza uleioasă poate fi constituită din lanolină şi derivaţi de lanolină, vaselină, ulei mineral, ceruri microcristaline, alcool cetilic, uleiuri vegetale, cum ar fi uleiul de măsline, arahide, de seminţe de bumbac, uleiul de avocado.

Pentru a mări propietăţile emoliente se pot adăuga cantităţi mici de agenţi de umectare (7%). Pentru stabilizarea loţiunilor U/A şi îngroşarea cremelor U/A care au un conţinut mic de ulei, pot fi utilizaţi coloizi hidrofili.

La baza cremelor emoliente stă sistemul ceară-borax *cold-cream*.

Scanned with OKEN Scanner

Formula originală a fost inițiată de Galenus și a fost denumită *Ceratum Galeni*, fiind preparată dintr-un amestec de ceară de albine topită și ulei de măsline parfumat în care se încorpora cantitatea maximă de apă. Rezultă o pseudoemulsie cu stabilitate redusă. Introducerea boraxului în formulă a dus la formarea unui emulgator ca urmare a reacției acestuia cu acidul cerotic. Folosirea uleiului mineral în locul uleiurilor vegetale mărește stabilitatea preparatului. O serie de aspecte ale acestor preparate sînt discutate la capitolul preparatelor de curățire. Un exemplu este:

Ceară de albine	18,0
Ulei de migdale	61,0
Borax	1,0
Apă de roze	20,0
Ulei de roze	0,10

Emulgatorul principal în acest sistem este cerotatul de sodiu, celelalte componente ale cerii acționînd ca agenți de stabilizare secundari.

În momentul aplicării pe piele emulsia se desface și eliberează apa, care, prin evaporare, produce o senzație de răcorire. De aceea aceste creme sînt denumite și „reci" *(cold)*.

Ca emulgatori se pot utiliza agenți de emulsionare cationici, anionici și neionici. Dintre emulgatorii neionici folosiți mai ales pentru preparatele A/U se utilizează bazele de absorbție cu lanolină, alcooli de lînă, colesterol, esteri parțiali ai sorbitanului.

În măsură mai mică se utilizează emulgatori cationici.

Pe lîngă uleiurile vegetale și minerale în multe formulări se include lanolina. Ulterior au fost introduși alcooli de lînă derivați ai lanolinei cu proprietăți emulsionante deosebite. Asocierile lanolinei cu alcooli de lînă duc la formarea unor emulsii stabile de tipul A/U, obținîndu-se așa-numitele baze de absorbție. Deseori este prezent în formulări și uleiul mineral care reduce senzația lipicioasă pe care o dă lanolina (tabelul XI).

Tabelul XI

Exemple de baze de absorbție

Alcooli de lînă	10	10	10	9	10	10	10
Lanolină	55	20	35	35	35	35	35
Ulei mineral	—	35	35	35	30	30	30
Vaselină	—	—	20	20	20	20	20
Colesterol	—	—	—	1	—	—	1
Arlacel 83	—	—	—	—	5	—	2
Monooleat de gliceril	—	—	—	—	—	5	2
Apă	34,5	34.5	—	—	—	—	—
Parfum	0,5	0,5	—	—	—	—	—

Scanned with OKEN Scanner

Folosirea de emulgatori neionici a permis să se realizeze preparate foarte diverse cu proprietăți excelente. Au rezultat preparate neionice, emulsii de ambele tipuri. Printre acești emulgatori pot fi menționați: esterii acizilor grași cu alcooli polihidrici, cum este monostearatul de gliceril, monostearatul de dietilenglicol, monolauratul de propilenglicol, spanuri (arlacel), polisorbați, alcool cetilic și stearilic etc.

O cremă emolientă neionică este stabilă la pH 4—9.

Emulgatorii de tip anionic sînt mai restrînși ca număr. Aceste preparate sînt bazate în principal pe formarea de săpun în timpul preparării care rezultă din reacția dintre acizii grași existenți în faza uleioasă și substanțele alcaline dizolvate în faza apoasă.

Rezultă creme emoliente emulsii U/A anionice. Aceste preparate sînt ușor alcaline, avînd un pH situat între 7,5—9,5.

Cele mai cunoscute sînt cremele cu stearați care au la bază săpunuri provenite din saponificarea acidului stearic cu hidroxid sau carbonat alcalin sau cu o amină terțiară, cum este trietanolamina.

Emulgatorii cationici sînt mai puțin folosiți pentru prepararea emulsiilor cosmetice. Astfel de emulgatori ar putea fi sărurile cuaternare de amoniu care au și proprietăți antiseptice.

Agenții cationici sînt inactivați de pH-ul acid.

Loțiuni emoliente

Preparatele lichide emoliente pot fi folosite mai ales în timpul zilei și sînt preferate uneori datorită mai ușoarei aplicări și a existenței ambalajelor care pot fi diversificate fiind vorba de produse lichide. Caracteristicile acestor preparate sînt similare cu ale cremelor: să fie emoliente, dar nu prea grase, penetrante, să producă o senzație de lubrifiere fără să fie lipicioase. Emulsiile trebuie să fie stabile și să-și mențină vîscozitatea.

Creme și loțiuni pentru curățirea pielii

Preparatele de curățire sînt formulate în așa fel încît să înlăture produsele de machiaj dependent de natura chimică a acestora. În același timp, cremele de curățire lasă un film rezidual emolient pe piele, element protector important mai ales pentru pielea uscată. Pentru persoanele cu piele grasă se folosesc produse cu acțiune detergentă sau de dizolvare care lasă pe piele un depozit minim. Uneori se obișnuiește ca după folosirea cremei de curățire pentru

Scanned with OKEN Scanner

îndepărtarea machiajului să se completeze procesul de curăţire prin spălare cu săpun. În general însă astfel de preparate îndeplinesc şi alte scopuri în afara celui de curăţire, cum ar fi emolienţă, lubrifiere, protejare. Produsele de curăţire urmăresc să îndepărteze excreţia glandelor sebacee apocrine şi ecrine, a celulelor şi fragmentelor de epiteliu cornifiat. În anumite cazuri este necesară îndepărtarea unor exsudate seroase, cruste, puroi.

Pentru curăţirea pielii se foloseşte apă, unii solvenţi, ulei mineral, săpunuri şi detergenţi sintetici.

Loţiunile şi cremele moderne sînt bazate pe acţiunea de dizolvare a uleiului mineral asupra uleiurilor şi grăsimii care fixează machiajul pe piele; în acelaşi timp se îndepărtează pigmenţii, rujul de faţă şi de buze, pudra etc.

Cremele de curăţire trebuie să aibă un aspect plăcut, să se înmoaie la aplicare, să se întindă uşor fără să producă senzaţie grasă şi să lase eventual pe piele un film emolient.

Majoritatea cremelor de curăţire sînt de tipul coldcream. Astfel de cremă este absorbită uşor de piele şi dă o senzaţie de răcorire.

Tipul de emulsie ceară de albine-borax reprezintă o formulare tipică. Aceste creme conţin un procent mare de ulei mineral şi rezultă emulsii de tipul U/A. La aplicare pe piele prin evaporarea unei cantităţi suficiente de apă se ajunge la inversarea fazelor, ceea ce măreşte acţiunea de curăţire.

Componentele de bază sînt ceara de albine, uleiul mineral, boraxul şi apa la care se pot adauga şi alte ingrediente.

Ceara de albine trebuie să fie de bună calitate, putînd fi folosită atît ceara albă cît şi ceara galbenă. Uleiul mineral cu vîscozitate mică (medol) are o mare capacitate de curăţire şi nu dă un film vîscos. Boraxul determină formarea săpunului cu acidul cerotic liber din ceară, cantitatea teoretică fiind de 5—7% faţă de greutatea cerii.

O cantitate insuficientă duce la o cremă grunjoasă şi la o emulsie nestabilă. Un exces de borax face să apară cristale dure ascuţite de acid boric deoarece acesta nu este solubil în faza apoasă.

Exemple de preparate pe baza de ceară-borax sînt date în tabelul XII.

În tabelul XIII sînt date formule care conţin şi lanolină.

Se mai pot întîlni şi alte componente cum sînt alcool cetilic, cetaceu, parafină, vaselină, uleiuri vegetale, unt de cacao, lanolină. Cetaceul are un efect emolient şi face crema mai opacă şi mai strălucitoare, iar alcoolul cetilic în proporţie de 1% stabilizează emulsia şi este emolient. O cantitate mai mare duce la în-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XII

Ceară albă	3,0	12,1	12,0	10,0	15,0	15,0
Cetaceu	11,8	12,6	12,5	5,0	—	—
Ulei de migdale	40,2	55,6	—	—	—	—
Ulei mineral	—	—	56,0	30,0	5	3,0
Ulei vegetal	—	—	—	26,0	30	16
Ulei de bumbac hidrogenat	—	—	—	—	—	10
Borax	—	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Propilparaben	—	—	—	—	0,15	0,15
Butilhidroxitoluen	—	—	—	—	0,05	0,05
Metilparaben	—	—	—	—	0,15	0,15
Apă de roze	45,0	19,4	19,0	—	—	—
Apă	—	—	—	28,4	22,9	27,9
Parfum	—	—	—	0,10	0,25	0,25

Tabelul XIII

A			
Ceară albă	15	15	15
Ulei mineral	—	35	30
Ulei vegetal	35	—	15
Lanolină	20	20	10
Galat de propil	0,05	0,05	0,05
Propilparaben	0,15	0,15	0,15
B			
Metilparaben	0,15	0,15	0,15
Borax	0,50	0,50	0,50
Apă	28,9	28,9	28,9
Parfum	0,25	0,25	0,25

muierea pielii și pierderea opacității. Untul de cacao se folosește în proporție de 1—2% fiind emolient. Uleiurile vegetale nu trebuie să depășească în cantitate uleiul mineral deoarece rezultă un preparat lipicios cu stabilitate redusă. Vaselina mărește cantitatea de cremă și stabilizează produsul mai ales cînd procentul de ulei este ridicat.

Creme și loțiuni pentru mîini

Pielea aspră și uscată a mîinilor rezultă datorită contactului prelungit cu apa ca atare, cu soluțiile de săpun sau de alți detergenți.

Scanned with OKEN Scanner

Prima funcțiune a unei creme sau loțiuni pentru mîini este de a menține moliciunea pielii. Și în cazul mîinilor pentru menținerea pielii flexibile normale, un rol foarte important îl joacă conținutul în apă al stratului cornos.

Produsele emoliente care produc înnmuierea prin rehidratare a stratului cornos uscat se utilizează și pentru mîini.

Cremele și loțiunile pentru mîini sînt în mod normal albe sau roz, de obicei sînt ușor parfumate.

Vîscozitatea acestor preparate nu trebuie să se modifice cu temperatura sau prin îmbătrînire. În plus nu trebuie să prezinte fenomenul de ecremare la conservare, să fie ușor aplicate și rapid, fără să „spumifice" și fără să dea o senzație neplăcută de umezeală. După aplicare mîinile trebuie să fie moi, netede și negrase.

Un mijloc tradițional de întreținere a mîinilor a fost utilizarea glicerinei cu adaos de apă de roze. Astăzi se folosesc preparate diversificate. Astfel de preparate sînt aproape invariabil sisteme U/A. Au o concentrație redusă de fază uleioasă, avînd un punct de topire mai mare de 37°. Loțiunile conțin între 5—15% în greutate fază uleioasă care include și emulgatorul, în timp ce cremele conțin 10—12%. Faza uleioasă este în general constituită din alcool cetilic, acid stearic, monostearat de gliceril plasticizat cu cantități mici de ulei mineral, miristat de izopropil etc., ca umectanți glicerolul, propilenglicolul, sorbitolul în proporții care să nu depășească 10%. O cantitate prea mare de umectant face ca mîinile să fie umede și lipicioase. În această privință sorbitolul este superior glicerinei, iar amestecurile de sorbitol și glicerină dau rezultate și mai bune. Conservantul se alege dependent de emulgatorul utilizat. Astfel, cremele bazate pe săpun pot fi conservate prin adaos de esteri micști ai acidului p-hidroxibenzoic.

Stabilitatea acestor produse poate fi ameliorată prin mărirea vîscozității fazei apoase cu un coloid hidrofil adecvat (agenți din seria carbopolului). Alcoolul cetilic și monostearatul de gliceril adăugați, măresc de asemenea consistența.

Ca emulgatori se pot utiliza săpunurile de trietanolamină, deși loțiunile pe bază de stearat de trietanolamină tind să se îngroașe prin conservare.

În general agenții neionici au o tendință mai mică de îngroșare. Combinațiile de emulgatori din seria spanului și tween-ului dau rezultate foarte bune și în plus cremele și loțiunile obținute sînt fie ușor acide, fie neutre.

Emulgatorii cationici sînt mai puțin utilizați.

Scanned with OKEN Scanner

Creme evanescente (tip vanishing)

Cremele de acest tip sînt produse tradiționale, care pot fi utilizate fie ca o cremă pentru mîini, fie ca o cremă de bază pentru machiaj. Caracteristica acestor preparate constă în aceea că lasă pe piele un reziduu foarte mat, negras, în așa fel încît crema apare că ar dispare după aplicare. O astfel de cremă trebuie să aibă un aspect perlat, să fie moale și să se întindă ușor pe piele.

În general cremele evanescente sînt sisteme U/A și în mod obișnuit conțin 15—30% fază uleioasă. Faza uleioasă constă din acid stearic, din care o proporție de pînă la 25% este transformată în săpun. Pentru a le mări consistența se pot asocia cantități mici de alcool cetilic.

Pentru a reduce viteza de „uscare" a cremei și pentru a preveni formarea de cruste în recipient în mod obișnuit se asociază și umectanți.

Au la bază săpunuri provenite din reacția dintre acid stearic și un alcaliu, saponificarea avînd loc la cald și în mediu hidroglicerinat. Sînt unguente-emulsii de tipul U/A.

Aceste creme au un aspect opac și sînt mai mult sau mai puțin pufoase sau sidefoase. Sînt neutre cînd saponificarea acidului stearic este completă sau grase dacă acidul stearic este saponificat parțial.

În continuare se prezintă un exemplu de cremă cu stearat de sodiu:

Acid stearic	15 g
Hidroxid de sodiu	1 g
Glicerină	60 g
Apă	30 g
Ulei eteric	*q.s.*

Acidul stearic, glicerina și circa 20 g din apa prescrisă se încălzesc într-o capsulă de porțelan (cu o capacitate de 4—5 ori mai mare decît volumul componentelor) pe baia de apă, pînă la temperatura de 90—95°. În amestecul menținut la această temperatură se adaugă un fir subțire și agitînd continuu, cu un pistil sau cu o spatulă de porțelan, soluția de hidroxid de sodiu diluată cu restul de apă încălzită la aceeași temperatură.

Saponificarea este terminată cînd masa devine consistentă și fără reacție alcalină (o cantitate mică de unguent agitată cu alcool de 95° nu trebuie să se coloreze la adaosul de 1—2 picături de soluție de fenolftaleină).

Unguentul se trece cantitativ într-un mojar încălzit și se amestecă pînă la răcire, apoi se adaugă parfumul.

Scanned with OKEN Scanner

Cremele preparate cu hidroxid de potasiu sînt mai lucioase, cele preparate cu carbonați alcalini sînt spumoase, iar cele cu borax mai puțin stabile

Unguentele care conțin stearat de trietanolamină sînt mai avantajoase deoarece au pH slab alcalin, nu se usucă în timp, sînt opace, albe și plăcute la aspect. Săpunurile de trietanolamină fiind higroscopice dau unguente care nu au tendința să se usuce în timp, de aceea la asemenea unguente se adaugă o cantitate mult mai mică de glicerină.

Uneori li se adaugă cantități mici de ulei de ricin, ulei de parafină, lanolină, unt de cacao pentru ca ele să formeze la suprafața pielii un film subțire de grăsime.

În acest caz substanțele grase se topesc împreună cu stearina sau acidul gras.

Trietanolamină	2 g
Acid stearic	15 g
Lanolină	2 g
Ulei de vaselină	25 g
Glicerină	5 g
Apă *q.s.* *ad*	100 g

Acidul stearic, lanolina și uleiul de vaselină se topesc pe baia de apă. Trietanolamina se dizolvă în amestecul de glicerină și apă la cald, se adaugă peste primul amestec și se agită pînă la omogenizare.

Unguentele cu trietanolamină se colorează la lumină și în prezență de metale grele.

Diferitele tipuri de creme sînt folosite ca baze de unguente-emulsii. În ele se pot dispersa diferite substanțe medicamentoase.

Cremele se pot altera, rîncezesc, căpătînd miros dezagreabil, exsudează apa și își schimbă culoarea.

Se prepară la nevoie. Se păstrează în borcane bine închise, la loc răcoros.

Aminobazele, cum ar fi trietanolamina, izopropanolaminele, aminoglicolii, dau produse satisfăcătoare.

Alcoolul cetilic în proporție de 0,5—1% îmbunătățește stabilitatea cremelor cu stearați.

Ca stabilizanți se pot folosi de asemenea emulgatori neionici.

Prepararea acestor creme se realizează prin emulsionare. Inițial emulsionarea se realizează prin obținerea săpunului „in situ“ fie prin adaosul fazei uleioase la faza apoasă la 70—75°, fie invers. Răcirea și prelucrarea cremei în timpul și după răcire poate in-

fluența considerabil consistența și textura acestora. Crema se răcește prin agitare la temperatura de 40° și după aceea se lasă să se răcească la temperatura camerei timp de 48 ore.

Creme protectoare

Pentru îngrijirea mîinilor sau a unor alte părți ale corpului care vin în contact cu agenți iritanți se folosesc preparate protectoare. Aceste produse conțin pe lîngă ingrediente cu rol emolient și componente care asigură o protecție a pielii față de iritații. Aceste substanțe formează o peliculă continuă, fiind denumite și agenți-barieră.

Cremele protectoare se împart în două mari clase: lipofobe și hidrofobe. După cum acționează ca pelicule izolatoare față de uleiuri sau iritanți lipofili sau față de soluții apoase.

Siliconele constituie substanțe care dau preparate protectoare față de soluțiile apoase.

Preparatele constituite din uleiuri și grăsimi formează de asemenea un obstacol hidrofob.

Impotriva agresiunii unor agenți solubili în uleiuri se folosesc preparate constituite din coloizi hidrofili, diferite macromolecule etc.

Preparatele protectoare trebuie să aibă o consistență potrivită să poată forma filme continui, aderente, flexibile, să nu fie iritante, să poată fi îndepărtate ușor și să aibă un aspect estetic plăcut.

Unele creme pentru mîini se folosesc pentru vindecarea crăpăturilor care pot deveni dureroase. În acest scop sînt incluse în formule substanțe cu rol de regenerare și stimulare a creșterii țesuturilor cutanate. Preparatele moderne conțin alantoină (în special un derivat al acesteia clorhidroxialantoinat de aluminiu) și uree.

Creme pentru albirea pielii

Pentru albirea tenului și redarea strălucirii se folosesc produse care conțin precipitatul alb de mercur (cloramidura mercurică și hidrochinona). Preparatele de acest tip urmăresc să amelioreze aspectul pielii cînd aceasta este pătată. Acestea acționează prin reducerea formării sau albirea pigmentului, relativ fixat în piele și prin redarea strălucirii pielii.

Formularea include agenți de acoperire, agenți de oxidare și agenți de albire.

Scanned with OKEN Scanner

Ca agenţi de acoperire se foloseşte în special bioxidul de titan care duce la obţinerea unui efect de luminozitate. Se mai pot întîlni subnitrat de bismut, oxid de zinc, talc, caolin.

Unii agenţi de oxidare au acţiune de albire, cum sînt peroxidul de hidrogen sau hipocloritul de sodiu. Ca agenţi de albire propriu-ziși se folosesc precipitatul alb de mercur și hidrochinona. Unele persoane sînt sensibile și fac iritaţii ale pielii.

Precipitatul alb de mercur are și acţiune antiseptică. Preparatele cu hidrochinonă au dezavantajul că se închid la culoare datorită oxidării. Oxidarea este afectată de pH-ul ridicat, de prezenţa metalelor grele și de oxigen. Produsele comerciale se stabilizează cu antioxidanţi.

Fonduri de ten

Sînt produse cosmetice care dau o coloraţie mai intensă pielii și constituie un suport pentru pudră. Fondurile de ten pot fi de consistenţa unguentelor sau loţiuni cu vîscozitate ridicată semilichide. Unele produse sînt translucide sau transparente sau cu aspect sidefos.

Preparatele conţin bioxid de titan, oxid de zinc, veegum, C.M.C.-Na, pigmenţi anorganici încorporate într-o bază de cremă sau loţiune.

Oxiclorura de bismut dă aspect sidefos. Alte componente pot fi miristat de izopropil, monostearat de propilenglicol, produse similare. Unele produse sînt condiţionate sub formă de batoane Stika, obţinute prin turnarea unei mase în forme speciale.

Fondul de ten compact este un amestec de produse obișnuite întîlnite în cremele cosmetice alături de pulberi și pigmenţi, care se obţin prin comprimare. Se conservă foarte bine și sînt ușor de aplicat.

Creme care servesc ca bază pentru machiaj

Pielea curată și uscată nu poate reţine pudra în mod permanent și ca atare se folosesc creme decolorate, care acţionează ca niște baze receptive pentru pudrele de faţă.

Cremele colorate sînt destinate în mod suplimentar să transmită o anumită culoare stratului de bază, adică de a acţiona ca un substrat.

Scanned with OKEN Scanner

Ca și toate produsele cosmetice, cremele bază pentru machiaj trebuie să aibă un aspect atractiv, să se întindă ușor și să aibă caracteristici tixotropice de curgere pentru a menține o ușoară și permanentă capacitate de împrăștiere. Filmul pe care îl lasă trebuie să asigure o bună aderare a pudrei. El trebuie să fie mat și să aibă o oarecare capacitate de a absorbi sebumuul. În același timp el trebuie să fie suficient de neocluziv pentru a evita riscul unei iritații produsă de transpirație. Nu trebuie să inducă o stare de uscăciune a pielii, fenomene care se observă atunci cînd s-ar aplica pudra pe față curată și uscată. După aplicarea pudrei trebuie să se mențină culoarea și aspectul mat inițial.

În general aceste creme sînt de tipul U/A.

În cazul persoanelor care au o piele foarte uscată se pot folosi sistemele A/U. Cremele în care apa este faza continuă conțin în mod normal 20—35% fază uleioasă.

Punctul de topire al fazei uleioase depinde de cantitatea de umectant (glicerol) cît și de cantitatea de pudră care se aplică. În cazul bazelor de cremă „vanishing" care conțin circa 20% glicerol, punctul de topire poate fi cam de 55°. Pentru produsele în care cantitatea de glicerol este mai mică sau lipsește complet, punctul de topire al fazei uleioase trebuie să fie mai redus.

Cremele bază pentru machiaj mai pot conține pigmenți umectanți și conservanți.

Pigmenții, inclusiv agenții opacifianți, cum sînt bioxidul de titan, se dispersează în mod obișnuit în faza apoasă. Cantitatea de pulbere poate varia de la 5—10% dependent de gradul de acoperire care este urmărit.

Ca emulgatori se pot utiliza și emulgatori anionici, fiind indicați mai ales pentru cremele pigmentate. Agenții cationici, cum ar fi clorura de distearil dimetil — amoniu —, dar produse prea ocluzive.

Creme pentru ochi

Formularea cremelor pentru ochi trebuie să țină seama că epiderma pleoapelor și cea din jurul ochilor este mai sensibilă decît cea de pe față și de pe mîini. De aceea se recomandă ca să se folosească substanțe emoliente cu capacitate mică de penetrare, cum sînt uleiul de parafină și vaselină. Să se folosească în cantități mici uleiurile volatile iar pH-ul să fie apropiat de neutralitate. Se recomandă folosirea produselor neionice care dau în general creme neiritante.

Scanned with OKEN Scanner

Creme pentru toate scopurile

Cremele așa-numite „pentru toate scopurile" sînt acele creme adecvate pentru mîini, față și corp, ca emoliente, creme de curățire sau ca bază pentru machiaj. Astfel pot servi ca o cremă emolientă pentru unele persoane sau ca o bază de machiaj pentru altele etc. De exemplu, un produs care ar putea fi o bază adecvată pentru machiaj în cazul unei persoane care are o piele uscată, ar putea să fie foarte bine o cremă emolientă satisfăcătoare pentru o persoană cu pielea grasă.

Aceste preparate pot fi sisteme atît de tipul A/U cît și de tipul U/A, majoritatea fiind însă de tipul A/U.

Conținutul în faza uleioasă variază de la aproximativ 35—45% în greutate.

Cremele A/U au o fază uleioasă emolientă cu un punct de topire situat între 35—45°. Faza uleioasă poate conține conservanți și cantități mici de umectanți. Pot conține baze de absorbție cu lanolină sau emulgatori neionici, cum ar fi sesquioleatul de sorbitan.

Creme cu hormoni

Aplicarea pe cale topică a cremelor care conțin hormoni oestrogeni mărește capacitatea de retenție a apei și de regenerare a celulelor epidermei în cazul pielii îmbătrînite. Cantitatea de oestrogeni care va produce aceste efecte locale este critică. În general se acceptă o concentrație de 10 000 U.I./30 g de cremă, concentrație considerată optimă pentru un produs eficient.

Crema trebuie să aibă toate atributele unui preparat emolient, plus avantajele suplimentare derivate din prezența hormonilor. Pentru a asigura o absorbție lentă și continuă a hormonilor solubili în ulei sînt preferate cremele A/U.

Creme antisolare

Radiațiile solare pătrund în piele producînd eriteme, adică arsuri și apoi bronzare, dependent de adîncimea de penetrare care este corelată cu lungimea de undă și intensitatea radiației.

Există două tipuri de preparate antisolare, unul care previne arsura nedorită, dar permite bronzarea, și un altul care previne atît arsurile cît și bronzarea, adică „produse antisolare totale". Efectul protector este realizat prin utilizarea unor substanțe opace, cum ar

Scanned with OKEN Scanner

fi pulberile fine și prin utilizarea unor substanțe chimice care absorb radiațiile. Substanțele care absorb radiațiile ultraviolete sînt cele mai eficace pentru realizarea preparatelor antisolare de ambele tipuri.

Agenții antisolari pot fi încorporați în uleiuri, loțiuni și creme.

Cremele antisolare trebuie să se întindă ușor pe piele pentru a da un film subțire, uniform și continuu de substanță grasă care conține agentul antisolar.

Filmul rezultat nu trebuie să fie prea gras sau prea strălucitor, de asemenea să nu fie îndepărtat prin băile în bazine sau în mare. În plus, produsul trebuie să aibă și o acțiune emolientă. Pot fi obținute atît creme A/U cît și U/A. Conținutul în fază uleioasă variază în mod obișnuit de la 15—30% în greutate pentru produsele U/A sau 40—60% în greutate pentru produsele A/U. Cremele antisolare trebuie să conțină și substanțe emoliente pentru a evita uscarea pronunțată a pielii sub acțiunea razelor solare. Se pot asocia de asemenea conservanți.

Ca emulgatori se pot folosi agenți anionici și neionici.

Preparate dezodorizante și contra transpirației

Preparatele cosmetice destinate reducerii mirosului corpului, mai ales la axilă, acționează prin inhibarea descompunerii bacteriale a transpirației sau prin inhibarea locală a producerii transpirației.

Cele mai utilizate pentru axilă sînt preparatele care conțin atît principii germicide cît și principii cu acțiune contra transpirației.

Se găsesc într-o gamă de forme care se situează de la loțiunile hidroalcoolice la preparatele solide sub formă de baton (stick).

În piele există două tipuri de glande sudoripare și anume glandele ecrine, care sînt răspîndite pe tot corpul și glandele epocrine, care sînt prezente numai în cîteva locuri (bine localizate), cum ar fi de exemplu sub braț. Mirosul neplăcut provenit de la axilă se datorește descompunerii secreției emise de glandele epocrine.

Substanțele cu acțiune germicidă considerate a fi foarte eficace pentru piele includ compușii de amoniu cuaternar, cum ar fi bromura de alchildimetilbenzilamoniu, hexaclorofenul, 2,2 metilen (3, 4, 6 triclorofenolul), 3, 4, 4 triclorcarbanilida. Sărurile de aluminiu sînt însă agenții cei mai eficace contra transpirației. Dintre acestea, cea mai adecvată și folosită în prezent este clorhidratul de aluminiu $Al_2(OH)_5Cl$, eficace la pH 4,2—4,5 (soluție 20%). Clorura și sulfatul avînd valori de pH de 2,2 și 2,8 sînt mai puțin folosite.

Scanned with OKEN Scanner

Un atribut foarte important al preparatelor de acest tip este ușurința aplicării sub braț. Sistemele cu bilă pentru aplicarea loțiunilor sînt cele mai adecvate în acest sens.

Filmul rezidual nu trebuie să fie prea lipicios sau gras, să nu murdărească sau să degradeze țesăturile. Utilizarea zilnică a preparatului nu trebuie să producă iritarea pielii.

Eficacitatea acestor preparate contra transpirației trebuie să fie de așa natură încît fluxul de transpirație să fie redus semnificativ pe o perioadă de pînă la 12 ore de la aplicare.

Preparatele folosite în acest scop sînt în general sisteme U/A care conțin circa 5—10% fază uleioasă în loțiuni și 15—25% în creme.

Faza uleioasă trebuie să aibă un punct de topire mai mare de 37° și să fie lipsită de acțiune ocluzivă (de astuparea porilor).

Pentru a evita formarea de cruste se pot folosi umectanți în proporție de pînă la 5%, cantități mai mari favorizînd formarea unui film lipicios pe piele. Uneori se mai adaugă și substanțe opacifiante cum ar fi bioxidul de titan.

Ca emulgatori se pot folosi substanțe neionice și unele anionice (dar nu săpunuri).

Măști pentru înfrumusețare

Sînt preparate care se aplică pe față în scopul obținerii unei senzații de întindere a pielii și a unui efect de curățire. În funcție de vîscozitate măștile de înfrumusețare pot fi paste sau fluide. Preparatele folosite în acest scop dau o senzație intensă de întindere a pielii, absorb și antrenează impuritățile, trebuie să aibă efecte destul de rapide, să fie ușor de aplicat și de înlăturat și să nu sensibilizeze pielea normală.

Măștile de tip pastă, conțin un procent mare de caolin sau alte substanțe solide dispersate într-un lichid. Preparatul se aplică pe față și se lasă pînă cînd evaporarea apei este aproape completă, cînd masca se întărește și se contractă. Pentru a evita uscarea total și a favoriza posibilitatea de îndepărtare a măștii se adaugă umectanți ca glicerol.

Plasticizarea produselor și asigurarea efectelor de curățire se realizează prin adausuri de produse lipofile, cum ar fi uleiurile sulfonate. Prezența agenților tensioactivi face ca masca să fie mai ușor îndepărtată după reumectare.

Măștile lichide au viscozitate redusă și de aceea sînt mai ușor de aplicat. Acțiunea se datorește formării unor filme de coloizi

Scanned with OKEN Scanner

hidrofili. Efectul în general este mai moderat decît al măștilor compacte. Substanțele folosite la preparare sînt alcoolul polivinilic, albumina de ou, gelatina de tip B, polivinilpirolidona și altele.

Vehiculul este de obicei apa asociată cu alcool etilic care grăbește evaporarea. Plasticizarea filmului este reglată prin adaos de glicerină, sorbitol, propilenglicol. Uneori se adaugă și substanțe insolubile: caolin, bentonită, în proporție de 5%. Se folosesc și emulsii sau pseudoemulsii în care se găsesc produse ca lecitina, uleiul mineral, monostearatul de glicerină.

Pudre pentru față

Pudrele de față trebuie să îndeplinească o serie de condiții. Să fie extrem de fine, onctuoase, să alunece bine și să adere, să aibă densitate mică și putere de absorbție.

Una din cerințele pudrelor de față este aceea de a acoperi tenul dîndu-i un aspect omogen și plăcut, mascînd unele defecte: piele crăpată, pori dilatați, pete.

Alte caracteristici însemnate sînt legate de necesitatea ca pudra să alunece și să adere pe față. Capacitatea de absorbție a secrețiilor pielii este o altă calitate cerută pudrelor. În sfîrșit, pudrele trebuie să dea luciu și strălucire, să aibă eventual o colorație stabilă și să miroase frumos.

Pudrele nu trebuie să fie iritante și nici să producă sensibilizări sau alergie.

Componentele pudrelor. Talcul este ingredientul cel mai folosit. Se folosește talc de calitate bună cît mai alb și neutru. Mărimea și forma particulelor ca și densitatea aparentă prezintă o mare importanță. Se folosește în proporție de 40—80%.

Alte componente sînt stearatul de zinc sau de magneziu 3—5% care fac produsele mai catifelate și mai aderente, oxidul de zinc 2—5% care este opacifiant la razele solare, astringent și dezodorizant, caolin coloidal cu mare capacitate de absorbție a umidității, alcool cetilic sau stearilic 0,5—1,5%, aderenți și lubrifianți.

Caracterele cele mai importante ale pudrelor sînt legate de forma și mărimea particulelor. Particulele rotunjite și plate aproape impalpabile au o alunecare maximă și dau o senzație catifelată pe piele.

Mărimea particulelor să fie cuprinsă în domeniul situat între 15—40 microni.

Scanned with OKEN Scanner

Săpunuri şi şampoane

Practica curăţirii pielii se bazează în majoritatea cazurilor pe folosirea săpunurilor de toaletă. Capacitatea de curăţire a săpunurilor se datoreşte solubilităţii în apă dar eficacitatea se manifestă odată cu acţiunea de frecare cînd apare contactul direct dintre murdărie şi săpunul dizolvat cu formare de spumă.

Din cauza hidrofiliei accentuate penetraţia săpunului în pori şi în sacul folicular este redusă şi de aceea acţiunea detergentă este superficială şi incompletă. Capacitatea detergentă scade şi mai mult dacă se foloseşte pentru spălare apă dură cînd precipită săruri insolubile de calciu şi magneziu.

Dezavantajul cel mai mare al săpunurilor îl constituie însă alcalinitatea care rezultă în urma hidrolizei. Chiar dacă, ca atare săpunul nu conţine un alcal în exces, în contact cu apa prin hidroliză se formează un acid slab şi o bază tare, ceea ce comunică un pH alcalin soluţiei. Aşa cum s-a arătat pH-ul alcalin poate prejudicia pielii mai ales dacă sînt prezente unele afecţiuni. Chiar pielea normală este sensibilă în anumite regiuni, în special pe obraz. Pentru revenirea la normal a pielii este necesar să treacă un timp care variază de la 3 la 10 ore. Cu toate acestea foarte multe persoane nu au nimic de suferit în urma spălării cu săpun, deoarece mantaua acidă a pielii se reface foarte repede.

Pentru a înlătura inconvenientele amintite, se recomandă ca după spălarea cu săpun să se trateze pielea cu o cremă sau loţiune acidă (pH 5).

O altă posibilitate este utilizarea unor loţiuni de curăţire cu pH acid excluzînd săpunul. Această metodă este indicată pentru persoanele care au pielea uscată, sensibilă, iritată sau inflamată sau la cele care folosesc produse de machiaj.

Preparatele lichide şi cremele de curăţire au fost amintite anterior.

Şampoane

Şampoanele sînt produse pentru curăţirea pielii acoperite de păr şi a părului. Aceste preparate să nu fie caustice, cheratolitice sau iritante şi să fie stabile. Pentru spălarea părului se folosesc săpunuri obişnuite, derivaţi sulfonaţi şi săruri cuaternare de amoniu.

După aspect şampoanele moderne pot fi lichide (soluţii apoase), creme (emulsii), pulberi şi aerosoli.

O altă clasificare este în produse spumogene şi produse ne-

Scanned with OKEN Scanner

spumogene. Şampoanele anionice şi cele cationice produc spumă abundentă, în schimb produsele neionice nu produc spumă.

Şampoanele anionice sînt constituite din săpunuri de sodiu, sulfocianaţi de amoniu şi sodiu, alchilsulfaţi (laurilsulfat de sodiu, de amoniu, de trietanolamină) şi alchilaurilsulfaţi.

Săpunurile obişnuite datorită alcalinităţii sînt cheratolitice şi lasă un depozit care nu se îndepărtează prin clătire.

Alchilsulfaţii şi alchilaurilsulfaţii au o mare putere detergentă. Spumifică abundent şi nu lasă depozit. Uneori sînt degresanţi prea energici.

Şampoanele cationice sînt săruri cuaternare de amoniu cu proprietăţi detergente, antiseptice de înmuiere, active împotriva mătreţei şi seboreei.

Şampoanele cationice dau spumă mai puţin abundentă dar acţiunea de curăţire este foarte bună şi părul rămîne catifelat după spălare.

Şampoanele neionice, deşi nu produc spumă, degresează selectiv părul fără denaturare.

Şampoanele acţionează prin umectarea părului, acţiunea fizică de înlăturare a substanţelor străine, acţiunea chimică de dizolvare a murdăriei, îndepărtarea substanţelor străine. Operaţia decurge printr-o spălare repetată, de obicei o aplicaţie dublă, însoţită de o clătire dublă.

PREPARATE PENTRU IGIENA BUCALĂ

Pentru îngrijirea cavităţii bucale şi a dinţilor se folosesc diferite preparate sub formă de paste, pulberi sau lichide. Preparatele destinate să asigure igiena, curăţenia şi albeaţa dinţilor se numesc preparate de dinţi sau dentifrice. Acestea au rolul de a contribui la eliminarea cariilor dentare, la întreţinerea gingiilor şi la reducerea mirosului bucal. Curăţirea suprafeţei dinţilor este necesară pentru înlăturarea secreţiilor vîscoase mucinei şi resturilor alimentare. Această funcţie de curăţire se obţine cu substanţe abrazive. Odată cu curăţirea şi spălarea se urmăreşte să se redea strălucirea naturală a suprafeţii dinţilor.

Combaterea cariilor dentare se realizează în special prin înlăturarea factorilor favorizanţi. Cariile sînt perturbaţii rezultate în urma decalcifierii porţiunii anorganice a dinţilor urmate de alterarea substanţei organice. Apariţia cariilor este favorizată de mediul acid al unor substanţe tensioactive neiritante opugene, ca laurilsulfat de sodiu, dioctil-sulfosuccinat de sodiu şi alte produse similare.

Scanned with OKEN Scanner

Umectanți. Pentru a se înlătura întărirea pastelor de dinți la aer se adaugă glicerină, propilenglicol, sorbitol.

Aglutinanți. Pentru obținerea amestecurilor de consistență potrivită se folosesc coloizi hidrofili, alginați, derivați de celuloză la care se adaugă și pulberi minerale ca bentonită, caolin.

Aromatizanți. Se adaugă pentru aromatizare esențe de scorțișoară, mentă, eugenol, cumarină, vanilină, mentol iar pentru gust zaharină.

Ca substanțe conservante se întîlnesc esteri ai acidului parahidroxibenzoic, benzoat de sodiu și altele.

Pastele de dinți amoniacale inhibă dezvoltarea unor bacterii, scad aciditatea din alimente și reduc aciditatea rezultată din acțiunea microorganismelor asupra hidraților de carbon.

Preparatele folosite pentru igiena gurii urmăresc printre altele și înlăturarea factorilor care provoacă cariile. Un alt rol al preparatelor de acest tip este reducerea mirosului datorat putrefacției resturilor alimentare și celulelor epiteliale sau salivei acumulate în timpul somnului.

Componente

Substanțe abrazive. Sînt pulberi destul de dure care curăță și lustruiesc suprafața dinților fără să atace smaltul. Se folosesc mai ales: carbonat de calciu, fosfat de calciu bibazic, sulfat de calciu, pirofosfat de calciu, metafosfat de sodiu.

Substanțe tensioactive. În trecut în preparatele de dinți se folosea săpunul ca detergent, dar alcalinitatea ridicată și gustul neplăcut au dus la înlocuirea acestuia.

În aceste preparate este prezent fosfatul de amoniu bibazic singur sau asociat cu uree.

Pastele cu clorofilă solubilă au o valoare antiseptică mai mare și prin aceasta se combat cariile.

Pastele cu fluorură de sodiu, sînt folosite pentru că fluorul scade solubilitatea smaltului în acizi și inhibă dezvoltarea enzimelor.

PREPARATE PENTRU IGIENA COPIILOR

Un capitol important al produselor de igienă îl formează preparatele folosite pentru copii care pot fi împărțite în trei grupe, după vîrstă: nou-născuți (în primele două săptămîni), sugari (pînă la 1 an) și copii mici (între 1—4 ani).

Scanned with OKEN Scanner

Pielea sugarilor și mai ales a nou-născuților diferă din punct de vedere fiziologic și histologic de cea a adultului fiind mai subțire, mai puțin cornificată cu o proporție mai mare de apă.

Pentru îngrijirea pielii nou-născutului se folosesc aplicații de diferite preparate: uleiuri cu substanțe antiseptice, loțiuni acide cationice, ulei de parafină, loțiuni și creme cu sulfamide.

Uleiurile pentru sugari sînt destinate curățirii pielii din zona de înfășare și pentru îndepărtarea murdăriei. Se folosesc ca bază în special uleiuri minerale și uleiuri vegetale care conțin ca antiseptic hexaclorofen și adausuri de antioxidanți. Preparatele uleioase prezintă dezavantajul că acoperă pielea cu un film continuu împiedicînd respirația și transpirația.

Loțiunile pentru sugari sînt de obicei emulsii de tipul U/A care conțin antiseptice ca hexaclorofen 0,25%, alantoină 0,2% și care au rol de curățire și emolient. Emulgatorii folosiți sînt de obicei substanțe neionice care duc la preparate stabile. Se folosesc și loțiuni cationice, emulgatorii respectivi avînd și acțiune antiseptică, iar pH-ul preparatelor este ușor acid. Preparatele pentru sugari sînt destinate întreținerii igienii și combaterii contaminării cauzate de excrețiile corporale.

Exercițiile urinare, fecalele sugarului și prezența scutecelor favorizează iritarea și infectarea pielii.

Metoda cea mai obișnuită pentru curățirea zonei de înfășare este utilizarea uleiului mineral și loțiunilor după care se aplică pudră de talc. Ștergerea cu un tampon de vată lasă un film rezidual de ulei care constituie un film lubrifiant hidrofob, o barieră contra acțiunii urinii.

Loțiunile antiseptice pot fi emulsii de tipul U/A, avînd ca emulgatori substanțe cationice, anionice sau neionice.

Cremele folosite în același scop au un conținut mai mare de fază uleioasă decît loțiunile, fiind mai emoliente. Ele se aplică după curățirea cu ulei sau cu apă și săpun pentru stabilirea unui film protector.

Săpunurile de toaletă obișnuite cu pH alcalin sînt contraindicate deoarece sînt iritante.

Pudrele sînt preparate utile pentru toaleta copilului. Pudra de talc pur este produsul cel mai recomandat. Se aplică cu grijă în cutele pielii. Pe timp călduros se aplică pe toate zonele pentru a accelera evaporarea transpirației și pentru acțiunea de lubrifiere.

Acidul boric în proporție de 3—5% tinde să neutralizeze produsele amoniacale care constituie medii favorabile dezvoltării microorganismelor. Pudrele cu acid boric trebuie folosite cu grijă

Scanned with OKEN Scanner

deoarece substanţa poate avea efecte toxice la administrare repetată sau în concentraţii ridicate.

OBIECTE DE PANSAMENT

Materialele de pansament care servesc necesităţilor chirurgicale sînt: vata, tifonul, feşile şi compresele.

Vata

Vata rezultă din perii separaţi de impurităţi ai seminţelor diferitelor specii de *Gossypium* (Malvaceae).

Vata folosită în scopuri medicale şi de igienă se prepară din bumbac brut după spălare şi cardare. Prin cardare se înţelege operaţia de scărmănare şi pieptănare a bumbacului cînd se obţin foi lungi de circa 1 m şi groase de cîţiva cm. Această vată brută este supusă decolorării cînd se obţine un produs de culoare albă care însă nu poate fi impregnat cu lichide apoase. Sub această formă vata se poate folosi numai ca agent de protecţie aplicat peste pansamente cînd funcţionează ca un filtru bacterian al aerului. Acest produs poartă denumirea de vată cardată. Vata folosită în farmacie şi oficinală în farmacopee este vata hidrofilă *(Gossypium depuratum).*

Vata hidrofilă se obţine din bumbac brut, debarasat de materii străine, de grăsimi, de ceruri şi de rezine, spălat cu apă, uscat şi albit. Vata hidrofilă trebuie să fie albă, omogenă, rezistentă la tracţiune, uşor aspră la pipăit fără însă să scîrţîie, neutră şi hidrofilă. Produsul trebuie să corespundă următoarelor condiţii de calitate:

— Perii lungi de cel puţin 14 mm formează fîşii sau mase albe, uşoare, fără noduri, fără gust şi fără miros.

— La microscop se prezintă sub formă de peri unicelulari, lungi de cel puţin 14 mm, în formă de panglici, deseori răsuciţi, lipsiţi de fibre străine.

Reacţii de identificare

— Vata hidrofilă tratată cu reactiv Schweitzer la început se îmbibă, apoi se dizolvă.

— Vata hidrofilă tratată cu cloroiodură de zinc-soluţie (R) se colorează în violet.

Scanned with OKEN Scanner

Condiţii de puritate

Impurităţi din plantă: resturi de capsule, frunze şi alte părţi din plantă, cel mult 0,15%; noduri, cel mult 2%; fire sub 5 mm, cel mult 0,3%; 5 g vată hidrofilă se desfac de 5 ori pe o foaie de hîrtie lucioasă; firele sub 5 mm se separă şi se cîntăresc.

Substanţe grase şi răşinoase. Cel mult 0,5%.

Alcalinitate, aciditate. 20 ml soluţie A se tratează cu 3 picături de fenolftaleină (I); soluţia trebuie să fie incoloră; se adaugă o picătură de hidroxid de sodiu 0,1 N; soluţia trebuie să se coloreze în roşu.

Substanţe reducătoare. 10 ml soluţie A se tratează cu 5 picături de acid sulfuric diluat (R) şi 3 picături de permanganat de potasiu 0,1% (R); culoarea roz nu trebuie să dispară timp de 5 minute.

Limitele pentru: cloruri=cel mult 0,002%, pentru sulfaţi=cel mult 0,01%, pentru calciu=cel mult 0,015%.

Agenţi de înnălbire. 10 g vată hidrofilă se îmbibă cu 100 ml alcool. După 10 minute se stoarce, se trece alcoolul într-un cilindru de 20 cm înălţime şi se priveşte de sus în jos pe un fond alb; se admite cel mult o coloraţie slab galbenă, dar nu verzuie sau albăstruie.

Hidrofilie. Într-un cilindru de 1 000 ml, plin cu apă proaspăt fiartă şi răcită la 20°, se aşază cu ajutorul unei pense, cu precauţie, pe suprafaţa apei, un pătrat de vată cu latura de 2 cm, în greutate de aproximativ 0,50 g, tăiat dintr-o fîşie. Vata trebuie să absoarbă imediat apa şi să se scufunde în cel mult 10 secunde.

Pierdere prin uscare. Cel mult 8,5%.

1,0000 g vată hidrofilă se usucă la 100—105° pînă la greutatea constantă.

Cenuşă. Cel mult 0,3%.

1,0000 g vată hidrofilă se aprinde şi se calcinează pînă la greutatea constantă.

Conservare. Împachetată în hîrtie dublă, cea interioară pergaminată, la loc uscat.

Este un material adsorbant excelent care se pretează la pansamente datorită capacităţii sale de a absorbi lichidele. Se foloseşte la tamponare şi la spălarea pielii şi mucoaselor dar nu trebuie lăsată în contact îndelungat cu plăgile. Este utilizată curent în chirurgie şi în igiena curentă. În farmacii se găsesc pachete de vată rulată sau presată. Vata hidrofilă sterilă se livrează în ambalaje speciale închise cu grijă, în pachete de 25 g.

Scanned with OKEN Scanner

Vata medicinală hidrofilă sterilă produsă de industrie tip B conține 100% bumbac. Se mai produce vată medicinală hidrofilă tip B, C, un produs care conține bumbac în amestec cu celofibră în părți egale. Se fabrică în pachete de 50 și 100 g pentru scopuri igienice și de 500 g și 1 kg pentru pansamente. Se folosește și vată hidrofilă tip C care este în întregime confecționată din celofibră. Aceasta este rulată în fești de 10 și 20 cm lățime și este destinată pentru aplicarea aparatelor gipsate în ortopedie.

Prin impregnarea vatei hidrofile cu substanțe medicamentoase diverse se obține vata medicamentoasă. Impregnarea se face fie prin imersie într-o soluție medicamentoasă, fie prin acțiunea vaporilor. Ca substanțe medicamentoase, se utilizează mai ales antiseptice și uneori revulsive (capsicum, iod).

Compresa termogenă este un produs industrial constituit din vată care a fost îmbibată cu un extract alcoolic din fructe de ardei la care s-a adăugat un colorant și salicilat de metil.

Se prezintă în pungi pergaminate din celofan sau de hîrtie cerată introduse în cutii de carton. Conținutul unei pungi este de 40 g.

Se folosește în dureri reumatice, nevralgii, sciatică, lumbago.

Tifon

Tifonul este constituit din fibre de bumbac cu ochiuri mai mult sau mai puțin dese, dar avînd firele libere între ele. Firele sînt fabricate din bumbac albit și hidrofil. Se poate folosi o țesătură ca atare sau după ce a fost apretată sau impregnată cu medicamente.

Se utilizează în pansament, tifonul drenînd secrețiile prin capilaritate și protejînd plăgile contra agenților exteriori. În mod obișnuit se sterilizează sau se tratează cu antiseptice.

Tifonul se fabrică din fire de bumbac cardat (tipul B) sau din fire de bumbac cardat, amestecat cu celofibră 20% (tipul C). Tifonul trebuie să fie alb, fără miros, curat, fără pete, cu marginile uniforme și drepte.

Se conservă în pachete ermetice ambalate în celofan pe care se indică dimensiunile. Se aplică în pansamente pentru plăgile septice.

Tifoanele medicamentoase sînt impregnate cu diferite substanțe antiseptice fie prin imersiune sau impregnare directă, fie indirect cu ajutorul unui agent de fixare: glicerină, parafină, gumă arabică, ulei, soluție de celofan în amestec de alcool și glicerină, amestecuri de polietilenglicoli.

Compresele sînt bucăți de tifon de bumbac sau de bumbac amestecat cu celofibră de dimensiuni variabile care se aplică sub formă de pansamente. De obicei compresele sînt sterilizate.

Scanned with OKEN Scanner

În comerț se găsesc fești nesterilizate de 40 cm/40 cm în pachete de 100 bucăți și de 10 cm/10 cm cîte 890 bucăți împachetate în hîrtie pergaminată subțire și apoi în hîrtie rezistentă etichetată.

Compresele sterilizate au dimensiunile: 10 cm/10 cm cîte 10 bucăți, 10 cm/8 cm cîte 25 bucăți și 8 cm/6 cm cîte 4 bucăți și sînt ambalate în pungi de pergament lipite și apoi în cutii de carton sau în pungi de polietilenă etichetate.

Feșile sînt bucăți de tifon lungi de cîțiva metri și late de cîțiva centimetri care servesc pentru fixarea pansamentelor sau exercită o ușoară compresiune asupra țesuturilor pe care se aplică.

Feșile au lățimi de 4, 6, 8, 10, 12, 13, 15 și 20 cm și lungimi de 5 sau 10 m. Sînt ambalate rulate în hîrtie și apoi în pachete de 6—10 bucăți.

Pansamentele sînt constituite din diverse materiale: fești, tifon, vată cu anumite destinații speciale. Sînt sterilizate.

Pansament individual, este un pansament fabricat de industrie format din fești de tifon de 5 m/8 cm și 2 m/5 cm. Este folosit pentru pansarea plăgilor uscate sau umede. Se prezintă în pachete învelite în hîrtie pergaminată și în hîrtie velină.

Pansament pentru ombilic, este un pansament steril constituit dintr-o față de tifon 5 m/10 cm, 10 bucăți comprese de tifon 10/5 cm, 1 pachet vată hidrofilă de 15 g și 2 plicuri cu 0,45 m ață de bumbac răsucită, ambalate într-un pachet învelit cu hîrtie pergaminată și hîrtie velină. Se folosește pentru nou-născuți.

Bandaj igienic pentru femei, este un produs constituit dintr-o cantitate de vată introdusă într-un fileu tricotat de o anumită lungime. Cutii de patru bucăți; se folosesc în scop igienic la femei.

MATERIALE DE SUTURĂ

Materialele de sutură este constituit din diferite fire destinate legăturilor chirurgicale; cu ajutorul acestora se apropie și se coase capetele extremităților unui țesut separat în mod accidental sau în urma unei intervenții chirurgicale. Prin aceasta se favorizează regenerarea țesutului și cicatrizarea.

În funcție de destinație se disting fire rezorbabile (catgutul și înlocuitorii săi) care servesc pentru suturi interne și care se dizolvă în organism și firele nerezorbabile (fire metalice, crinul de Florența, nailonul, firul de in, agrafele) care servesc pentru suturi externe. Acestea din urmă sînt îndepărtate după ce rana se vindecă. Toate obiectele de sutură trebuie să fie sterile.

Scanned with OKEN Scanner

FIRE REZORBABILE

Cel mai important produs este catgutul. Catgutul chirurgical este obținut din intestinele animalelor ierbivore și în special din intestinul subțire al mieilor și oilor.

Pornind de la intestinul subțire de miel, după ce se înlătură extremitățile, rămîne o lungime utilizabilă de 25 m. Intestinul se compune din punct de vedere anatomic din patru tunici suprapuse: seroasă, musculară, submucoasă și mucoasă. Partea care servește la prepararea catgutului este tunica submucoasă constituită dintr-un conjunctiv. O coardă de catgut va fi cu atît mai rezistentă cu cît intestinul din care a provenit a fost mai bine curățat de restul tunicilor constitutive. După o serie de tratamente prealabile materialul este supus sterilizării. Operația de sterilizare prezintă dificultăți deoarece materialul este adesea contaminat cu spori dificil de distrus. Pe de altă parte natura catgutului nu permite aplicarea sterilizării clasice la autoclav cu vapori de apă sub presiune deoarece catgutul își pierde elasticitatea și rezistența.

De aceea se utilizează metoda de sterilizare cu căldură uscată după o prealabilă deshidratare prin încălzire o oră la 150° cînd rezultă un catgut uscat și solid care se introduce în fiole. Un alt procedeu este sterilizarea în prezența alcoolului. Catgutul introdus în fiole cu alcool de 90° se încălzește la 60° timp de 48—60 ore după grosimea firului. De asemenea, se practică sterilizarea cu oxid de etilen și cu radiații ionizate.

Firele de catgut sînt clasate după diametru care se exprimă prin numărul de zecimi de mm sau printr-un sistem convențional. După acest sistem care este cel mai folosit există nouă sorturi: 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4, 5 și 6, numerotarea arătînd ordinea crescătoare. Cele mai folosite sînt numerele 0, 1 și 2 care au 0,4, 0,5 și respectiv 0,6 mm diametru.

Catgutul trebuie să fie suficient de rezistent, suplu, steril și rezorbabil.

Controlul catgutului presupune măsurarea lungimii și grosimii, rezistența la rupere și o serie de probe privind puritatea chimică și bacteriologică.

Catgutul se conservă la adăpost de lumină, în tuburi sudate protejate de umiditate și de lumină.

Se prezintă sub formă de fire, sub formă de scule sau de bobine. Catgutul sterilizat prin căldură uscată care se găsește în tub ca atare se introduce înainte de utilizare într-o soluție apoasă antiseptică pentru a-și recăpăta supleţea.

Scanned with OKEN Scanner

Catgutul steril produs de industrie se condiționează în cutii de 12 fiole, fiecare fiolă conținînd un fir de catgut înfășurat pe o plăcuță de material plastic sau pe o bobină de sticlă.

Catgutul se poate găsi în tuburi împreună cu alcool de 90° ceea ce denotă că sterilizarea s-a făcut în tuburile respective. Acest produs își păstrează mai bine gradul natural de hidratare și de suplețe.

Catgutul prezintă avantajul că poate fi degradat de enzimele leucocitare prezente în inflamații, ceea ce produce eliminarea firelor în caz de infecție. În mod normal catgutul se rezoarbe destul de rapid.

Firele nerezorbabile. Aceste fire sînt de natură foarte diferită și pot fi clasificate în: crin de Florența (obținut de la glandele viermelui de mătase), fire de mătase, fire de in și fire sintetice.

MATERIALE DE AMBALAJ

Ambalarea și ambalajul constituie un ansamblu de tehnici și materiale care permit să se protejeze un produs contra modificărilor posibile pînă la utilizarea finală. De multe ori ambalajul medicamentelor facilitează prelevarea conținutului sau chiar un anumit mod de administrare. Orice preparat farmaceutic trebuie să fie condiționat într-un recipient sau ambalaj care să îi asigure garanția conservării.

Materialele de condiționare să fie inerte și să nu cedeze substanțe conținutului și să nu reacționeze cu substanțele medicamentoase.

Un material ideal trebuie să fie impermeabil la lichide și gaze și să nu poată fi atacat de agenți chimici, fizici și biologici. Conținutul trebuie să fie protejat de acțiunea căldurii, luminii și radiațiilor.

Sticla. Sticla rămîne materialul cel mai folosit pentru recipientele în care se introduc medicamentele. Este un material impermeabil la lichide și gaze, nu reacționează decît limitat cu substanțele conținute și cedează cantități minime din componentele sale. Protecția față de lumină și radiații se poate obține prin colorarea sticlei.

Sticla este un corp omogen în general izotrop obținut prin răcirea unei topituri care are structură și compoziție chimică diferită. După componentul care formează structura de bază a sticlei se disting: sticlă silicioasă, sticlă borică, sticlă fosfatică etc.

Scanned with OKEN Scanner

Sticla folosită pentru medicamente poate fi de 3 categorii:

1) *Sticla de borosilicat* reprezintă calitatea cea mai bună și se pretează la fabricarea flacoanelor pentru perfuzii și a fiolelor. Produsul are o mare rezistență hidrolitică, nu cedează alcali, are un coeficient de dilatare termică mic și rezistență ridicată. Din această categorie fac parte sticla *Jena*, *Fiolax* care este însemnată printr-o bandă longitudinală galbenă Jena, Duran, Pyrex.

2) *Sticla din clasa hidrolitică 2*. Se pretează pentru soluții mai puțin sensibile (Jenatherm însemnată cu o bandă longitudinală neagră).

3) *Sticla din clasa hidrolitică 3*. Este de calitate inferioară avînd o stabilitate hidrolitică redusă. Se recomandă pentru condiționarea pulberilor.

Așa cum s-a arătat, sticla cedează într-o măsură mai mare sau mai mică ionii, mai ales în contact cu soluțiile apoase. Alcalii proveniți din sticlă prejudiciază stabilitatea medicamentelor dizolvate deplasînd pH-ul spre alcalin, ceea ce cauzează precipitarea alcaloizilor bază din soluțiile de săruri, scindări ale esterilor și glicozidelor etc.

Tratamentul suprafeței sticlei se poate face prin spălare cu apă sau soluții de acid clorhidric, așa cum se procedează în cazul recipientelor pentru soluții parenterale.

Determinarea conținutului în alcali pe care sticla îl poate ceda se poate face prin două metode: metoda pulberii de sticlă și metoda suprafeței.

În prima metodă se titrează cu acid clorhidric alcalinitatea cedată de o anumită cantitate de sticlă pulverizată, iar a doua constă în determinarea alcalinității cedate de recipientele de sticlă în contact cu o anumită cantitate de apă.

O atenție deosebită se acordă calității sticlei din care se fabrică fiole și flacoanele pentru medicamente injectabile.

Sticla siliconată. Aplicarea șiliconilor pe suprafața sticlei face ca materialul să devină mai inert iar apa și soluțiile apoase să nu adere deloc de suprafață.

Un astfel de material se folosește la flacoanele în care se introduc pulberi de antibiotice.

Materiale plastice. Materialele plastice reprezintă o grupă mare de polimeri înalți. O importanță deosebită pentru caracterele fizice a acestor materiale o reprezintă structura moleculară și gradul de polimerizare.

Avantajele maselor plastice sînt greutatea redusă, rezistența mecanică, indiferența chimică și costul convenabil. Prezintă însă in-

Scanned with OKEN Scanner

conveniente mari între care permeabilitatea și cedarea unor componente sînt cele mai însemnate.

Materialele plastice conțin pe lîngă substanța de bază propriu-zisă și alte substanțe ajutătoare, substanțe de umplutură, stabilizanți, plasticizanți etc.

Polietilena. Este un material ușor rezistent, stabil față de acțiunea apei și care se utilizează la fabricarea pungilor pentru plasmă sau perfuzii.

Polipropilena. Este un material ușor rezistent, dur, deosebit de stabil la încălzire, dar care devine fragil la temperaturi scăzute. Servește la confecționarea unor recipiente care se pot steriliza.

Politetrafluoretilena. Este deosebit de rezistentă la temperaturi înalte și inertă chimic, se folosește pentru garnituri la flacoanele pentru perfuzii.

Clorura de polivinil. Se prezintă ca un material rigid cu friabilitate moderată. Se pot obține tipuri de P.V.C. moale sau dur. Servește ca material pentru confecționarea unor flacoane, cutii, folii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. CIOCĂNELEA C., IONESCU STOIAN și colab. — Tehnică Farmaceutică, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1974.
2. FICA CORNELIA — Tehnică Farmaceutică pentru asistenți de farmacie, Ed. Medicală București, 1970.
3. FICA CORNELIA — Emulsii și suspensii farmaceutice, Ed. Medicală, București, 1973.
4. GRECU I., MONCIU D. — Polimorfismul și activitatea medicamentelor, Ed. Medicală, București, 1975.
5. LEUCUȚA S. — Biofarmacia, Ed. Dacia, Cluj, 1975.
6. NEGOIȚĂ STELA, MĂRĂȘOIU GH. — Tehnică Farmaceutică, manual pentru școlile tehnice sanitare, Ed. Medicală, București, 1962.
7. OȚELEANU D., STĂNESCU V. — Prepararea medicamentelor în farmacie, Ed. Medicală, București, 1960.
8. POPESCU C. — Tehnologia formelor medicamentoase, I.M.F. București, 1958.
9. POPOVICI ADRIANA — Unguente farmaceutice, Ed. Medicală, București, 1975.
10. STANCIU N., IONESCU STOIAN P., SAVOPOL E. — Manualul farmacistului, Ed. Medicală, București, 1958.
11. STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Substanțe auxiliare farmaceutice, Ed. Medicală, București, 1969.
12. * * * Farmacopeea română ediția VI-a, 1948.
13. * * * Farmacopeea română ediția VII-a, Ed. Medicală București, 1956.
14. * * * Farmacopeea română ediția VIII-a, Ed. Medicală București, 1965.
15. * * * Farmacopeea română ediția IX-a, Ed. Medicală București, 1976.
16. * * * Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. Medicală, București, 1976.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: *Prof. V. STĂNESCU*
Tehnoredactor: *VIOLANDA LEONDEANU*
Coperta de: *ADRIAN CONSTANTINESCU*

Bun de tipar: *28. I. 1977.*
Formatul: *16/61×86*
Hîrtie: *Seria I A 61×86/41,97*
Coli de tipar: *34,25*
Tiraj: *13 480 exemplare.*

Tiparul executat sub comanda nr. 496
la Întreprinderea poligrafică „Crișana", Oradea
str. Moscovei nr. 5—7
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner